

микроскопию для обследования всех пациенток, недостаточное оснащение кабинетов инструментами, необходимыми для качественного проведения этого исследования.

Литература

1. Global prevalence and incidence estimates of selected curable STDs / Gerbase A. C., Rowley J. T., Heymann D. H. [et al.] // *Sex Transm. Infect.* — 1998. — Vol. 74, suppl. 1. — P. S12–6.

2. Вагорас А. Основы микроскопии мазков мочеполового тракта / Вагорас А., Савичева А., Галлен А., Домейка М. Kaunas: Kata studio, 2001. — 42 p.

3. Савичева А. М. Краткое руководство по микроскопической диагностике инфекций, передаваемых половым путем / Савичева А. М., Соколовский Е. В., Домейка М. — СПб.: Фолиант, 2004. — 128 с.

ДИАГНОСТИКА ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В СКРИНИНГЕ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Е. В. Шипицына, Е. А. Золотоверхая, Е. С. Юшманова, А. М. Савичева (savitcheva@mail.ru)

ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН, Санкт-Петербург, Россия.

■ Подтверждение этиологической роли вируса папилломы человека (ВПЧ) в развитии рака шейки матки привело к тому, что диагностика папилломавирусной инфекции наряду с цитологическими исследованиями стала рассматриваться как важнейший элемент скрининга и профилактики этого заболевания. Многочисленные исследования продемонстрировали, что тест на ВПЧ обладает гораздо более высокой чувствительностью для выявления цервикальных интраэпителиальных неоплазий, чем цитологическое исследование. В данной статье рассматриваются основные положения, обосновывающие эффективность тестирования на ВПЧ в скрининге в сочетании с цитологией или в качестве самостоятельного теста, для разрешения неопределенных результатов цитологического исследования, а также для контроля терапии цервикальных поражений высокой степени. Кроме того, приводится краткая характеристика тестов, применяемых в настоящее время для выявления и типирования ВПЧ.

■ **Ключевые слова:** вирус папилломы человека; рак шейки матки; скрининг

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире выявляется около 500 тысяч случаев и регистрируется приблизительно 250 тысяч случаев смерти от рака шейки матки [13]. На сегодняшний день самым эффективным средством профилактики этого заболевания является тотальное обследование (скрининг) женского населения с целью диагностики и лечения заболевания на стадии предрака. Эффективность

скрининга подтверждена во многих странах: так, в Европе и Северной Америке в результате реализации скрининговых программ показатели смертности от рака шейки матки снизились на 20–60 % [6]. Основным методом скрининга в течение нескольких десятилетий является цитологическое исследование эпителия шейки матки. Однако считается, что до 30 % случаев рака развивается у женщин, которые регулярно проходили цитологический скрининг [10]. Вследствие ограниченной чувствительности цитологического метода ложноотрицательные результаты регистрируются даже в лучших скрининговых программах. Все это доказывает необходимость поиска новых скрининговых технологий, в первую очередь, с применением теста на ВПЧ.

На основании данных, полученных во многих крупных международных исследованиях, были сформулированы следующие рекомендации по применению теста на ВПЧ в скрининге рака шейки матки [5, 9, 14]:

- в первичном скрининге у женщин старше 30 лет в сочетании с цитологическим исследованием или в качестве самостоятельного теста (в странах, где плохо организованы программы цервикального цитологического скрининга);
- при ведении пациенток, у которых при цитологическом исследовании выявлены атипичные клетки неопределенной значимости (ASC-US, Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance);
- для мониторинга терапии цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN, Cervical Intraepithelial Neoplasia) высокой степени (CIN 2/3).

Во многих странах Европы, Америки, Азии уже накоплен положительный опыт применения

различных методов выявления ДНК ВПЧ в скрининговых исследованиях [2, 4].

Применение ВПЧ-теста в первичном скрининге рака шейки матки

Обзор исследований, проведенных с целью оценки диагностических характеристик цитологического исследования и тестирования на ВПЧ, показал, что:

- чувствительность ВПЧ-тестирования (88–100 %) значительно превышает чувствительность цитологического исследования (34–86 %);
- специфичность ВПЧ-тестирования (82–97 %) лишь немного уступает специфичности цитологического метода (78–99 %);
- чувствительность и прогностическая значимость отрицательного теста на ВПЧ в сочетании с отрицательным результатом цитологического теста приближаются к 100 % [3].

Относительно низкая специфичность и прогностическая значимость положительных результатов обусловлена тем, что у большинства женщин ВПЧ-инфекция носит транзитный характер. Однако показатель спонтанной элиминации вируса у женщин старше 30 лет значительно ниже, что повышает диагностическую эффективность теста на ВПЧ. На этом основании скрининг с одновременным использованием цитологического теста и теста на ДНК ВПЧ является альтернативой цитологическому скринингу в США для женщин старше 30 лет. В случае отрицательных результатов обоих тестов рекомендуемый интервал скрининга составляет 3 года. Женщинам с отрицательным результатом цитологического исследования, но положительным тестом на онкогенные типы вируса, рекомендуется повторить оба теста через 6–12 месяцев: если при повторном обследовании результат какого-либо теста окажется положительным, показано проведение кольпоскопии [14].

Важным аргументом сторонников использования теста на ВПЧ в первичном скрининге является также то, что высокая чувствительность и прогностическая значимость отрицательных результатов позволяют существенно — до 5–7 лет увеличить интервал скрининга для женщин с отрицательным тестом на ДНК ВПЧ.

Для повышения специфичности тестирования на ВПЧ предлагается несколько подходов. Один из них — использовать цитологический метод как подтверждающий у женщин с положительным тестом на вирусную ДНК. Еще один подход заключается в выявлении персистирующей ВПЧ-инфекции путем повторного тестирования

с интервалом 6–12 месяцев. Наиболее эффективным методом установления персистенции ВПЧ является генотипирование вируса, позволяющее дифференцировать персистирующую инфекцию от реинфекции [4]. Высокая вирусная нагрузка также рассматривается как один из критериев клинически значимой инфекции, способной развиться в заболевание. Для повышения специфичности тестирования на ВПЧ предлагается также целый ряд молекулярных маркеров диспластических изменений [7]. Очевидно, однако, что до внедрения в клиническую практику все предлагаемые маркеры должны пройти тщательную клиническую оценку.

Тестированию на ВПЧ отводится особая роль в первичном скрининге цервикальных аденокарцином — редких, но особенно агрессивных неоплазий. Хотя этиологическая роль ВПЧ в развитии этого заболевания однозначно не определена, показано, что практически во всех цервикальных аденокарциномах обнаруживаются онкогенные типы ВПЧ, главным образом, 18 тип [15]. Так как цитологические методы выявления атипичных клеток железистого эпителия имеют существенные ограничения, включение тестирования на ВПЧ в скрининговые программы может повысить показатель выявления цервикальных аденокарцином и предшествующих им поражений.

Использование теста на ВПЧ при ведении пациенток с ASC-US

Клиническая эффективность теста на ВПЧ также была показана в случаях разрешения сомнительных результатов цитологии. Как правило, женщинам с ASC-US рекомендуется немедленное проведение кольпоскопии или повторный цитологический тест; во втором случае при получении такого же результата проводится кольпоскопия. Исследование, проведенное в США с целью оценить существующие алгоритмы ведения пациенток с атипией неопределенного значения, показало, что в реальной клинической ситуации тест на ВПЧ способен выявить практически все случаи цервикальных поражений высокой степени, которые «скрываются» за цитологическим диагнозом атипии неопределенного значения (5–10 %). При этом число женщин, направляемых на кольпоскопию и гистологию, сокращается наполовину, так как частота выявления ВПЧ в этой группе пациенток составляет 50 % (для сравнения, после повторного цитологического теста на кольпоскопию направляется до 70 % пациенток) [1].

Использование теста на ВПЧ для мониторинга терапии CIN2/3

В настоящее время существует большой интерес к применению теста на ВПЧ для контроля терапии цервикальных поражений высокой степени. Основной предпосылкой применения теста на ВПЧ в данной области скрининга является то, что адекватное лечение цервикальных поражений приводит также к элиминации вируса, и положительный тест на вирус папилломы может служить ранним и точным индикатором рецидива. Кроме того, тестирование на наличие вирусной ДНК в сочетании с цитологией позволяет сократить количество визитов к врачу для женщин с отрицательными результатами обоих исследований.

В большинстве стран, в которых действуют программы скрининга рака шейки матки, стандартный алгоритм наблюдения после лечения включает в себя цитологические исследования каждые полгода в течение первых двух лет и каждый год в течение последующих 5 лет.

Анализ эффективности теста на вирус папилломы для контроля терапии высокой степени показал, что среди женщин, лечение которых считалось успешным, 84,2 % имели отрицательный тест на вирус папилломы после лечения, 15,8 % — положительный. Соответствующие показатели в случаях неуспешного лечения составили 17,2 и 82,8 % [10].

В настоящее время предлагается к рассмотрению алгоритм с одновременным применением цитологического теста и теста на ВПЧ. Предполагается, что тестирование будет более надежным, так как тест на вирусную ДНК обладает большей чувствительностью, чем цитологический метод, а выявление вируса после лечения ассоциировано с риском рецидива болезни [5].

Тесты для выявления и типирования ВПЧ

Тесты для выявления и генотипирования ВПЧ, основанные на методах гибридизации и полимеразной цепной реакции (ПЦР), начали применять более 10 лет назад. На сегодняшний день в литературе описано достаточно большое число методов выявления и генотипирования ВПЧ [8], однако, очевидно, что в скрининговых программах можно использовать только стандартизованные тесты, удовлетворяющие заданным требованиям по чувствительности и специфичности, и прошедшие клиническую апробацию.

В экономически развитых странах для выявления HPV высокого канцерогенного риска и генотипирования вируса рекомендованы и успешно используются коммерческие тесты, основанные на ПЦР и/или гибридизации:

- Hybrid Capture 2 (Digene) — для выявления 13 типов HPV высокого риска;
- AmpliCor® Human Papilloma Virus Test (Roche) — для выявления 13 типов HPV высокого риска;
- InnoLiPA HPV genotyping (Innogenetics) — для выявления и дифференциации 25 типов HPV;
- Linear Array HPV genotyping test (Roche) — для выявления и дифференциации 37 типов HPV. Также разработаны и внедряются HPV-тесты на основе новых технологий;
- ПЦР в реальном времени — метод, позволяющий определять концентрацию вируса в цервикальном эпителии; используется в тесте Cobas TaqMan HPV (Roche);
- технология амплификации нуклеиновых кислот NASBA (Nucleic Acid Sequence-Based Amplification) используется в тесте PreTect HPV-Proofer (NorChip) — для выявления полноразмерной мРНК генов Е6 и Е7 HPV, присутствие которой в клиническом материале, как полагают, ассоциировано с повышенным риском неопластической прогрессии [12]. Тест основан на амплификации РНК и предназначен для выявления мРНК пяти онкогенных типов HPV (16, 18, 31, 33 и 45).

Однако высокая стоимость этих тестов и оборудования для их исполнения, а также сложность и длительность проведения анализа затрудняет их широкое внедрение в программу скрининговых исследований в России. Стандартизация отечественных ВПЧ-тестов позволит в будущем использовать их в качестве недорогой альтернативы при проведении скрининговых исследований.

Литература

1. ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group. Results of a randomised trial on the management of cytology interpretation of atypical squamous cells of undetermined significance // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2003. — Vol. 188. — P. 138–392.
2. Effects of HPV detection in population based screening programmes for cervical cancer: a Dutch moment / Bekkers R. L., Meijer C. J., Massuger L. F [et al.] // *Gynecol. Oncol.* — 2006. — Vol. 100. — P. 451–454.
3. Human papillomavirus testing for primary cervical cancer screening / Dalstein V., Bory J., Graesslin O. [et al.] // *Emerging issues on HPV infections: from science to practice* / Ed. Monsonogo J. — Basel: Karger, 2006. — P. 103–119.
4. Persistence and load of high-risk HPV are predictors for development of high-grade cervical lesions: a longitudinal French cohort study / Dalstein V., Riethmuller D., Pretet J. L. [et al.] // *Int. J. Cancer.* — 2003. — Vol. 106. — P. 396–403.
5. European Cervical Cancer Screening network. European guidelines for quality assurance in cervical screening. 2nd draft of 15 December 2003.

6. IARC WHO Press Release 151 IARC confirms efficacy of cervix cancer screening for women 25–65 in reducing mortality, 03 May 2004.
7. Knebel Doeberitz von Biomarkers in screening of cervical cancer / von Knebel Doeberitz. // Emerging issues on HPV infections: from science to practice / Ed. Monsonogo J. — Basel: Karger, 2006. — P. 1–19.
8. Molijn A. Molecular diagnosis of human papillomavirus (HPV) infections / Molijn A., Kleter B., Quint W., van Dorn L. // J Clin Virol. — 2005. — Vol. 32S. — P. 43–51.
9. Cervical Cancer Control Priorities and new directions / Monsonogo J., Bosch F. X., Coursaget P. [et al.] // Int. J. Cancer. — 2004. — Vol. 108. — P. 329–333.
10. Nuovo J. New tests for cervical cancer screening / Nuovo J., Melnikow J., Howell L. P. // Am Fam Physician. — 2001. — Vol. 64. — P. 780–786. <http://www.aafp.org/afp>.
11. The role of HPV DNA testing in the follow-up period after treatment for CIN: a systematic review of the literature / Parakevaidis E., Arbyn M., Sotiriadis A. [et al.] // Cancer Treat Rev. — 2004. — Vol. 30. — P. 205–211.
12. Direct detection of cervical carcinogenesis through mRNA. / Skomedal H., Kraus I., Silva I. [et al.]; Monsonogo J (ed) // Emerging issues on HPV infections: from science to practice — Basel, Karger, 2006. — P. 82–102.
13. World Health Organization (WHO). Comprehensive Cervical Cancer Control. A guide to essential practice. Geneva: WHO 2006.
14. Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening / Wright T. C., Schiffman M., Solomon D. [et al.] // Am Coll Obstet Gynecol. — 2004. — Vol. 103. — P. 304–309.
15. The presence of high-risk HPV combined with specific p53 and p16INK4A expression patterns points to high-risk HPV as the main causative agent for adenocarcinoma in situ and adenocarcinoma of the cervix / Zielinski G. D., Snijders P. J., Rozendaal L. [et al.] // J Pathol. — 2003. — Vol. 201. — P. 535–543.

ОБЪЕДИНЕНИЕ СПЕЦИАЛИСТОВ ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ

Айламазян Э. К.¹, Соколовский Е. В.², Савичева А. М.¹ (savitcheva@mail.ru), Домейка М.³, Куликов А. М.⁴, Эмануэль В. Л.², Кротин П. Н.⁵, Кузнецова О. Ю.⁴, Сафронова М. М.⁴, Петров В. Л.⁶, Игнатовский А. В.², Бадиков В. Д.⁴, Абабкова Т. В.⁷

¹ ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН, Санкт-Петербург, Россия;

² Государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

³ Отделение медицинских наук, Уппсальский университет, Швеция,

⁴ Медицинская Академия последипломного образования, Санкт-Петербург, Россия;

⁵ Медицинский центр «Ювента», Санкт-Петербург, Россия;

⁶ Министерство здравоохранения Республики Карелия, Петрозаводск, Россия;

⁷ Областной кожно-венерологический диспансер, Архангельск, Россия.

Состояние репродуктивного здоровья населения России в последние годы является одним из серьезнейших вопросов, стоящих перед страной. Ухудшение демографической ситуации в России вызывает особую тревогу и связано с целым рядом проблем экономического и социального характера, которые возникли в последние десятилетия.

По численности населения Россия занимает восьмое место в мире, и уже 12 лет мы живем в ситуации депопуляции. Женское население страны насчитывает 76,8 млн человек. Численность женщин репродуктивного возраста, т. е. 18–49 лет составляет 39,4 млн (51,7 %), а их доля в общей численности населения — 27,7 %. Детей до 18 лет насчитывается 29 млн.

В последние годы сохранялся низкий уровень рождаемости. В 2002 году на 1000 населения пришлось — 9,8, в 2004 — 10,4, а в 2005 — 10,2 родов, что далеко от рубежа воспроизводства

населения. Число повторных родов снизилось с 51 до 41 %. При этом общая смертность достигает 16,1 на 1000 населения, что в 1,6 раза превышает рождаемость. Показатели материнской и младенческой смертности в последние годы имеют тенденцию к снижению, однако в 3–4 раза превышают среднеевропейские.

Большую обеспокоенность вызывает уменьшение числа беременностей. В 2002 году в стране было 3 млн 200 тыс., в 2004 году — 3 млн 160 тыс. беременных женщин. Число бесплодных супружеских пар остается стабильно высоким — и достигает 4–5 млн. В то же время Россия продолжает лидировать по числу аборт, которых в 2004 году зарегистрировано 1 млн 600 тыс. Около 10 % аборт производятся в подростковом возрасте. Подобная ситуация обусловлена прежде всего высоким распространением в популяции и негативным влиянием инфекций, передавае-