

А.А. Ковалев, д. мед. н., профессор, заведующий кафедрой онкологии Запорожской медицинской академии последипломного образования

# Вирус папилломы человека и его выявление методом самозабора: европейская модель скрининга

Примерно 20% случаев рака у человека являются вирусассоциированными. Сегодня достоверно известны 7 онкогенных РНК- и ДНК-вирусов, которые являются причиной развития Т- и В-клеточной лимфомы, волосатоклеточного лейкоза, саркомы Капоши, гепатоцеллюлярного рака, а также вызывают рак шейки матки, аногенитальные карциномы, рак полости рта, рак назофаринкса. Двухцепочечный ДНК-вирус папилломы является объектом наиболее активного изучения в онкологии. Исследование механизмов вирусного канцерогенеза позволило изменить программы профилактики и скрининга рака шейки матки.

## Вирус папилломы человека

Семейство вирусов папилломы человека (ВПЧ) было открыто в 1972 г. Stefania Jablonska. Наиболее важный вклад в изучение этих канцерогенных вирусов внес Harold zur Hausen, лауреат Нобелевской премии 2008 г. Группа вирусов семейства ВПЧ включает 27 видов, 5 родов и более 170 штаммов.

У человека ВПЧ может вызывать появление остроконечных кондилом, бородавок и злокачественных опухолей. Онкогенными свойствами обладают штаммы ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 и 66, которые по классификации Международного агентства по изучению рака являются биологическими канцерогенами IA класса. ВПЧ в 100% ассоциирован с развитием рака шейки матки, в 90% — с анальным раком, в 40% — с раком влагалища и наружных половых органов, в 50% — с раком полового члена, в 30% — с раком ротоглотки и редко (2,5%) — с раком полости рта и гортани. Дискутируются вопросы о роли ВПЧ в канцерогенезе рака мочевого пузыря, предстательной железы, рака яичника и даже рака молочной железы, однако эти предположения требуют веских доказательств.

## Вирус папилломы человека и рак шейки матки

Еще в середине XIX века, задолго до открытия онкогенных вирусов, врач Ригони-Штерн отметил, что ни у девственниц, ни у монахинь рак шейки матки не развивается.

Сегодня хорошо известно, что ВПЧ-ассоциированный рак связан с сексуальной активностью человека. Вирус может передаваться не только половым, но и бытовым путем, а также во время родов от матери к новорожденному.

После внедрения в организм женщины ВПЧ проникает в базальный слой эпителия шейки матки, преимущественно в зоне перехода многослойного плоского эпителия в цилиндрический. Обычно в течение 6-12 месяцев происходит спонтанная элиминация вируса. При злокачественной форме паразитирования инфекция протекает латентно с последующей активацией процесса и переходом его в стадию клинических проявлений. Инкубационный период может длиться несколько лет. Возможно одновременное заражение ВПЧ нескольких типов.

Взаимодействие между ВПЧ и клетками эпителия шейки матки является стадийным процессом. Острая инфекция переходит в стадию вирусной персистенции, затем в прогрессирование предраковых состояний и, наконец, — в инвазивный рак.

ВПЧ является исключительно интраэпителиальной инфекцией. При ней нет виремии, нет цельного вируса в крови, нет вирусассоциированного цитолиза и гибели клеток. Репликация и высвобождение вируса не связаны с воспалением и высвобождением провоспалительных цитокинов. При ВПЧ-инфекции нет активации антигенпрезентирующих клеток. Противовирусный иммунитет реализуется исключительно на уровне кератиноцитов.

Вирусный геном в базальном слое цервикального эпителия может сохраняться в течение длительного времени, и реактивация ВПЧ возможна через много лет (при депрессии иммунной системы или в пожилом возрасте).

В клетке базального эпителия вирус может существовать в двух формах — эписомальной (вне хромосом клетки) и интросомальной (встроенной в геном). Последняя форма существования вируса является агрессивной и предполагает его персистенцию с вероятным последующим развитием клинических проявлений болезни.

Ряд кофакторов поддерживает персистенцию ВПЧ-инфекции в организме-хозяине. Выживание зависит от вирулентности самого вируса (онкогенные штаммы 16, 18, 51, 56 или 59) или от состава микробиоты (коинфекция), который сильно отличается у разных индивидуумов в шейке матки, влагалище, вульве, половом члене, анусе, ротоглотке.

Персистенция вируса способствует также ослаблению иммунной системы хозяина (иммуносупрессия после трансплантации органа, наличие вируса иммунодефицита человека или *Chlamydia trachomatis*) и факторы, связанные с социальным поведением (курение, бисексуализм, длительное использование гормональных контрацептивов).

## Предраковые изменения и рак шейки матки

Обследование шейки матки начали выполнять давно. Еще Гиппократ говорил о «страданиях маточной шейки» и настаивал, что рак шейки матки лечить нельзя.

Патологические изменения в клетках цервикального эпителия были описаны задолго до открытия ВПЧ-инфекции.

В 1861 г. во Франции был издан атлас Herman Lebert с изображением неокрашенных клеток рака шейки матки. Доклады цитологов в то время рассматривали как не представляющие никакой клинической ценности, однако эти рисунки положили начало развитию новой науки — патологической цитологии.

Систематическое цитологическое исследование мазков для диагностики рака шейки матки начали выполнять одновременно в 1928 г. Aurel Babes в Румынии и George Nicolas Papanicolaou в США. С 1941 г. окрашивание клеток цервикального эпителия с целью их исследования получило название «ПАП-тест», или «ПАП-мазок».

Изучение клеточных аномалий в вагинальных мазках было названо «новой диагностикой рака», и в 1954 г. цитолог George Papanicolaou совместно с гинекологом Herbert Traut издал атлас эксфолиативной цитологии рака шейки матки.

Метод цитологического исследования цервикальных мазков позже стал простым и удобным инструментом онкологического скрининга. На основании цитологических изменений в клетках эпителия были изучены стадии канцерогенеза рака шейки матки и создана цитологическая классификация этой патологии.

Рак шейки матки не является болезнью одного дня. Для развития инвазивной карциномы требуется время и чередование стадий дисплазии. Дисплазия (цервикальная интраэпителиальная неоплазия, Cervical intraepithelial neoplasia — CIN) характеризуется наличием атипичных клеток на шейке матки. Для каждой степени дисплазии свойственны те или иные изменения — от невыраженных с умеренной пролиферацией клеток базального слоя (CIN I) до тяжелых изменений с появлением патологических митозов и наличием огромных гиперхромных ядер (CIN III).

Наличие дисплазии еще не означает развитие рака шейки матки. Канцерогенез — это не линейный процесс в одну сторону. Только у 1% женщин с CIN I дисплазия переходит в стадию CIN II и CIN III. Лишь у 16-25% женщин CIN II будет прогрессировать до CIN III. CIN III трансформируется в инвазивную карциному не более чем у 12-32% женщин.

Таким образом, цитологическая картина однократно выполненного цервикального мазка не может дать представление о будущих изменениях в шейке матки и только очень условно отражает вероятность развития рака.

К недостаткам цитологического исследования, проводимого у здоровых женщин, следует отнести также высокую вероятность наличия ложноположительных и ложноотрицательных результатов при оценке клеток цервикального эпителия, большую долю субъективных ошибок, необходимость проведения обязательных периодических повторных осмотров, выполнение уточняющих исследований. Недостатками цитологического скрининга являются также сложности его организации: малодоступность, нежелание женщин подвергаться многократным исследованиям, необходимость создания сети хорошо оснащенных цитологических лабораторий и высокая стоимость профилактических массовых осмотров в масштабах всей страны, особенно в случае использования современных методов на основе жидкостной цитологии (например, технология BD SurePath™).

У женщин молодого возраста цитологическое исследование эпителия шейки матки имеет особенно низкую информативность. Для проведения цитологического исследования у пациенток после вакцинации против ВПЧ необходимо создание отдельного протокола скрининга.

## Скрининг рака шейки матки на основе ВПЧ-теста

Рак шейки матки, не связанный с ВПЧ-инфекцией, развивается крайне редко (менее 0,5%). Все случаи рака шейки матки являются вирусассоциированными.

Косвенные признаки вирусного поражения эпителия шейки матки (предраковый комплекс) были известны еще в 1950-х годах. Об этом сообщил J. Ernest Ayre, создатель шпателя для цервикальной биопсии. Leopold G. Koss в 1970-х гг. описал койлоцитарную атипию как признак папилломавирусной инфекции (паракератоз, гиперкератоз, двухъядерные клетки, атипичные плоские клетки с ороговением в центре).

Сегодня хорошо известно, что существует прямая зависимость между вирусным повреждением клетки и ее диспластическими изменениями. Современное обоснование связи CIN и ВПЧ заключается в следующем. CIN I считается морфологическим отражением ВПЧ-инфекции и не требует никакого



А.А. Ковалев

лечения. Поражения на уровне CIN II следует рассматривать как тяжелые проявления инфекции, а не как предраковое состояние.

CIN III считается суррогатным признаком предракового состояния и обычно требует дополнительной уточняющей диагностики, а также лечения (хотя на самом деле только некоторые поражения трансформируются в инвазивный рак).

Условно можно говорить, что существует «опасная» и «неопасная» CIN III. Так, тяжелая дисплазия CIN III, ассоциированная с ВПЧ-штаммом низкого онкогенного риска (например, 68), у 20-летней женщины не представляет риска развития инвазивной карциномы. В то же время наличие CIN III, ассоциированной с ВПЧ высокого онкогенного риска (штамм 16), у 45-летней женщины свидетельствует о большой вероятности развития у нее рака шейки матки.

В настоящее время разработаны несколько гистологических (CIN, LAST), цитологических (WHO, Bethesda) и молекулярная классификация предраковых изменений шейки матки. Состояния CIN II и CIN III соответствуют в классификациях LAST и Bethesda поражению HSIL (High grade squamous intraepithelial lesion — тяжелое плоскоклеточное интраэпителиальное поражение). Последнее по классификации WHO соответствует умеренной и тяжелой атипии, а на молекулярном уровне (наличие ВПЧ-инфекции) характеризуется как предраковое состояние.

Более глубокое изучение молекулярных механизмов канцерогенеза рака шейки матки и признание ведущей роли ВПЧ-инфекции в этом процессе привело к фундаментальным изменениям в организации профилактических и скрининговых онкологических программ.

Первый эпидемиологический анализ по изучению смертности от рака был проведен в 1928 г. Janet Lane-Claupon. Она сделала вывод, что повышение выживаемости больных со злокачественными новообразованиями в дальнейшем будет связано не столько с лечением рака, сколько с его ранней диагностикой. Эта идея через 40 лет трансформировалась в концепцию медицинского скрининга, которая была изложена в монографии J.M. Wilson, Y.G. Jungner «Principles and practice of mass screening for disease» в 1968 г.

Критерии популяционного скрининга Вильсона — Джаннера являются основой для внедрения подобного рода программ во всех странах, в которых разрабатываются вопросы профилактики онкологических заболеваний.

Европейские рекомендации по борьбе с раком для населения (3-я версия) предполагают внедрение в систему здравоохранения таких программ, как скрининг колоректального рака, рака молочной железы и шейки матки.

В странах Западной Европы и Северной Америки популяционный скрининг рака шейки матки начали выполнять с конца 1980-х гг. Уже через 3-5 лет, когда охват женского населения скрининговыми программами достиг 70%, отмечено резкое снижение заболеваемости инвазивным раком — с 17,0 до 8,0 на 100 тыс. населения. Заболеваемость этим видом рака в странах Европейского союза продолжает снижаться, в то время как в странах, где скрининг не проводится (Восточная Европа и страны на юг от Сахары), продолжает расти.

По мере накопления опыта в реализации профилактических программ стало ясно, что медицинский эффект онкологического скрининга входит в некоторые противоречия с вопросами его организации и экономической целесообразности.

Снижение общей заболеваемости на уровне всей популяции может быть достигнуто только в случае непрерывной, на протяжении многих лет, реализации программы скрининга, адекватного государственного финансирования и согласия женщин на участие в нем.

Продолжение на стр. 6.

А.А. Ковалев, д. мед. н., профессор, завідувач кафедри онкології Запорізької медичної академії післядипломного освіти

## Вірус папіломи людини і його виявлення методом самозабору: європейська модель скринінга

Продолжение. Начало на стр. 5.

Очевидно, что расходы на государственную программу скрининга должны быть приемлемыми и не сокращать финансирование других медицинских программ, особенно в условиях ограниченных ресурсов системы здравоохранения. Сам же скрининговый тест должен быть доступным, удобным, неинвазивным, безопасным, недорогим и не нарушать распорядок дня женщины. В противном случае комплаенс не будет достигнут, а эффект от скрининга будет неполным.

### ВПЧ-скрининг: далеко за пределами классической цитологии

В 2015 г. в Европе внедрены кардинальные изменения в модель скрининга рака шейки матки. К этому времени были закончены глобальные проекты – ROBASCAM trial и NTCC trial, в которых на протяжении нескольких лет принимали участие почти 45 тыс. женщин в возрасте от 29 до 60 лет. Все женщины участвовали в скрининге рака шейки матки на основе выявления ВПЧ. Полученные результаты были сопоставлены с данными цитологического исследования цервикального эпителия каждой женщины. Было установлено, что присутствие ВПЧ зависело от возраста. Так, вирус был обнаружен у 12% женщин в возрасте 29 лет – 33 года и у 2,4% – 59-60 лет.

Была обнаружена полная корреляция между цитологическими изменениями в эпителии шейки матки и присутствием ВПЧ. В клетках без диспластических изменений ВПЧ обнаруживали очень редко (3,6%). При пограничном и легком дискариозе ВПЧ выявляли уже у 34,6% женщин, при умеренном дискариозе – у 88,3%, при тяжелом дискариозе – у 92,5%, при карциноме *in situ* – у 95,2% и при инвазивном раке – у 100% женщин.

Результаты исследований NTCC и ROBASCAM позволили сделать вывод, что скрининг рака шейки матки на основе выявления ВПЧ является на 60-70% эффективней, чем скрининг на основе PAP-теста. Молекулярный тест обеспечивал более высокую частоту предотвращения инвазивной карциномы, чем цитологический скрининг.

После публикации результатов исследований ROBASCAM и NTCC с 2016 г. в странах Европейского союза население участвует в скрининге на основе ВПЧ-теста, который заменяет цитологическое исследование вагинальных мазков. ВПЧ-скрининг начинают выполнять у женщин в возрасте

до 30 лет и далее осуществляют с 5-летними интервалами вплоть до 60 лет (в Швеции скрининг продлен до 65 лет).

### Метод самозабора (Self sampling)

Важной особенностью европейской (шведской) модели скрининга рака шейки матки является метод самозабора, который применяется самой женщиной без участия врача-гинеколога вне медицинского учреждения. Для проведения ВПЧ-теста получения клеток цервикального эпителия не требуется, достаточно исследовать только вагинальную слизь.

Для самозабора используют специальный HPV Test Qvintip, который производится шведской компанией Arprovis. Это надежный и простой в применении набор для самостоятельного взятия небольшого количества влажного отделяемого. В набор входит пластиковая палочка с рабочей намокающей головкой, пластиковая пробирка, инструкция и конверт для пересылки.

В удобное для себя время и в удобной обстановке без участия врача женщина выполняет самообследование и затем отправляет образец по почте в сертифицированную лабораторию для проведения исследования методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Использовать для проведения ВПЧ-теста обычные щетки, которые применяются при цитологическом ПАП-исследовании цервикального мазка, нельзя, поскольку материал быстро высыхает.

### Сертифицированная лаборатория

После выполнения самообследования рабочая часть инструмента Qvintip должна быть помещена в сухую транспортную пробирку и отправлена в сертифицированную лабораторию для проведения ДНК-генотипирования с помощью ПЦР в режиме реального времени. Принцип метода основан на амплификации (многократном увеличении числа копий) специфичного для данного возбудителя участка ДНК.

ПЦР должна обнаружить и идентифицировать все штаммы ВПЧ высокого канцерогенного риска в исследуемом биоматериале: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 и 59. Выявление вирусной ДНК во влажном отделяемом свидетельствует о наличии ВПЧ-инфекции, которая ассоциирована с риском развития инвазивного рака.

Требования к лаборатории, которая проводит скрининговые исследования в масштабах всей страны, очень высоки. Такая лаборатория должна решать вопросы логистики (быстрая доставка материала из любой отдаленной точки), иметь большой опыт проведения массовых исследований методом ПЦР, а также европейские сертификаты для работы с тестом Qvintip. Очень важен последующий учет результатов

и преемственность работы лаборатории с клиницистами для проведения уточняющей диагностики и при необходимости – соответствующего лечения.

В Украине такой сертифицированной лабораторией, отвечающей всем требованиям к проведению популяционного скрининга, является медицинская лаборатория «Синэво».

### Мотивация женщин для участия в скрининге рака шейки матки

В Украине организация популяционного скрининга рака хотя бы одной локализации представляет непростую задачу. До сих пор онкологический скрининг в нашей стране проводился на индивидуальной основе и не влиял на заболеваемость и смертность. До последнего времени в Украине не были решены вопросы: кто должен заниматься организацией популяционного скрининга, кто будет платить за проведение скрининговых тестов и как мотивировать людей без признаков заболевания проходить регулярные профилактические обследования?

Сегодня задачи по организации некоторых видов онкологического скрининга возложены на семейных врачей. Однако организовать массовый цитологический скрининг на основе ПАП-теста семейные врачи не смогут. От этого многоэтапного дорогостоящего процесса, требующего создания широкой сети женских консультаций и цитологических лабораторий, отказываются даже страны с хорошо развитой системой здравоохранения.

В Европейском союзе осознали, что врач должен лечить больного пациента, а не заниматься массовыми профилактическими осмотрами здоровых женщин. На профилактические осмотры не хватает медицинских ресурсов, которые и так очень ограничены.

Не отказываясь от принципов профилактики онкологических заболеваний, в странах Европейского союза изменили модель скрининга. Вместо дорогостоящей и не всегда эффективной модели цитологического теста предпочтение отдали молекулярному ВПЧ-тесту как более информативному, доступному для населения и экономически целесообразному.

Перед внедрением метода самозабора Qvintip был протестирован у 75 тыс. женщин в госпитале Университета Уппсалы в Швеции. Анкетирование показало, что все женщины предпочли метод самозабора периодическим осмотрам у врача-гинеколога. Метод самозабора (Self sampling) резко повысил мотивацию европейских женщин к участию в скрининге.

По предварительным подсчетам, в Украине более 60% женщин не участвуют в скрининге рака шейки матки из-за нежелания посещать женскую консультацию, нехватки времени, субъективных психологических неудобств во время осмотра. 70% женщин, у которых выявлен инвазивный рак шейки матки, никогда не проводили ПАП-исследование по разным причинам. Все заболевшие женщины до этого чувствовали себя здоровыми.

**Внедрение европейской модели в Украине позволит начать эффективную программу популяционного скрининга рака шейки матки в условиях проводимой реформы здравоохранения.**

# Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті

[www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)

повна версія всіх номерів  
медичної газети  
«Здоров'я України»:  
загальномережеві та всі тематичні номери





# СПІВПРАЦЯ З «СІНЕВО» — СУЦІЛЬНИЙ ПЛЮС ДЛЯ ЛІКАРЯ

Повний спектр  
досліджень  
на кращому  
світовому  
обладнанні



Міжнародний контроль  
якості досліджень  
і довіра понад 22 тисяч  
лікарів в Україні



**22000**  
ЛІКАРІВ



91 медична  
лабораторія  
у 10 країнах Європи



Інформаційна підтримка  
та зручні онлайн-сервіси  
для лікарів і пацієнтів

044 20 500 20, 0 800 50 70 30 безкоштовно з усіх номерів Call-центр для лікарів: 044 467 52 70, [doctor@synevo.ua](mailto:doctor@synevo.ua)



[synevo.ua](http://synevo.ua)



[synevolab](https://www.facebook.com/synevolab)



[synevo\\_ukraine](https://www.instagram.com/synevo_ukraine)



[SYNEVOUkraine](https://www.youtube.com/SYNEVOUkraine)