

ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА И ПРОФИЛАКТИКА ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

О.В. Нарвская

ФГУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора, Санкт-Петербург

Резюме. В лекции представлены материалы, отражающие современное состояние знаний о вирусе папилломы человека (ВПЧ) и патогенезе папилломавирусной инфекции. Рассмотрены актуальные вопросы эпидемиологии, лабораторной диагностики и профилактики ВПЧ-ассоциированных поражений эпителия шейки матки.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, лабораторная диагностика, генотипирование.

VIRUS OF HUMAN PAPILLOMA. EPIDEMIOLOGY, LABORATORY DIAGNOSTICS AND PREVENTION OF PAPILLOMA VIRAL INFECTION

Narvskaya O.V.

Abstract. The information reflected modern knowledge about virus of human papilloma (VHP) and pathogenesis of papilloma viral infection is presented in the lecture. The actual problems of epidemiology, laboratory diagnostics and prevention of VHP associated damage of cervical epithelium have been described. (*Infekciâ i immunitet*, 2011, vol. 1, N 1, p. 15–22)

Key words: virus of human papilloma, laboratory diagnostics, genotyping.

Вирус папилломы человека относят к семейству ДНК-содержащих вирусов, обычно именуемых папилломавирусами (*Papillomaviridae*). Вирионы имеют относительно малые размеры, простое строение; внешняя липидная оболочка отсутствует. Папилломавирусы термостабильны, устойчивы к эфиру, хлороформу, детергентам, низким значениям pH и ультрафиолетовому облучению, инактивируются при рентгеновском облучении.

Папилломавирусы адаптированы к определенному виду хозяев. Несколько сотен видов («типов») папилломавирусов поражают млекопитающих, птиц, рептилий, вызывая у них образование доброкачественных опухолей — папиллом (бородавок).

Вирус папилломы человека (ВПЧ)/Human papilloma virus (HPV) вызывает широкий спектр

повреждений эпителия кожи и слизистых анорогенитальной области, верхних дыхательных путей, реже — полости рта, пищевода, прямой кишки, конъюнктивы глаза у человека.

Геном ВПЧ представляет собой кольцевую двухцепочечную молекулу ДНК протяженностью около 8000 пар нуклеотидов, покрытую белковым капсидом. Капсид имеет форму икосаэдра и сформирован 72 пентамерами протеина L1, с которым ассоциирован протеин L2. В составе ДНК имеются три функциональные области: early (E), late (L) и upstream regulatory region (URR). Область E содержит гены, кодирующие шесть так называемых «ранних» (early) белков — E1, E2, E4, E5, E6, E7, которые участвуют в репликации вирусной ДНК и формировании вирионов в инфицированных клетках эпителия. Все гены расположены только на одной

поступила в редакцию 12.11.2010
отправлена на доработку 15.11.2010
принята к печати 19.11.2010

© Нарвская О.В., 2011

Адрес для переписки:

Нарвская Ольга Викторовна,
д.м.н., профессор, зав. лабораторией
молекулярной микробиологии
ФГУН НИИЭМ имени Пастера
Роспотребнадзора

197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14,
ФГУН НИИЭМ имени Пастера
Роспотребнадзора.
Тел.: (812) 233-21-49 (служебн.).
E-mail: onarvskaya@mail.ru

из цепей ДНК. Белки Е6 и Е7 определяют онкогенные свойства вируса, подавляя клеточные белки р53 и рRb — супрессоры опухолей. Гены области L кодируют «поздние» (late) структурные белки вирусного капсида — L1 и L2. Кодирующие участки генома разделены некодирующей областью URR, которая регулирует экспрессию генов, репликацию ДНК и сборку вирионов.

Классификация ВПЧ

Таксономически ВПЧ подразделяют на роды, обозначаемые греческими буквами (α , β , γ и т.д.), виды (обозначают арабскими цифрами и буквой рода, например $\alpha 9$), типы (генотипы, обозначают арабскими цифрами, например, 16, 18 и др.). В настоящее время идентифицировано более 100 генотипов ВПЧ.

Большинство типов ВПЧ, вызывающих поражения слизистой аногенитальной области, относят к роду α (Alpha). По способности оказывать трансформирующее воздействие на клетки эпителия выделяют группы низкого (виды $\alpha 1$, $\alpha 8$, $\alpha 10$ и др.) и высокого (виды $\alpha 5$, $\alpha 6$, $\alpha 7$ и $\alpha 9$) канцерогенного риска. Более 30 генотипов ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР) способны вызывать повреждения цервикального эпителия, приводящие к развитию карциномы (табл. 1). В 2008 г. «за открытие вирусов папилломы человека, вызывающих рак шейки матки» Нобелевской премии в области физиологии и медицины был удостоен немецкий ученый Харальд цур Хаузен (Harald zur Hausen). Наибольшее клиническое значение имеют генотипы ВПЧ: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, которые обнаруживают у 90% больных злокачественными эпителиальными опухо-

ТАБЛИЦА 1. ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКАЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИИ ВПЧ, АССОЦИИРОВАННЫХ С КАРЦИНОМОЙ ШЕЙКИ МАТКИ (Doorbar J., 2006)

Род α , виды	Тип	Плоскоклеточный рак	Аденокарцинома	Степень риска	
$\alpha 1$	32, 42			низкий риск	
$\alpha 3$	61, с62, 72			низкий риск	
	81	0,04%		низкий риск	
	83	0,04%		низкий риск	
	84			не определена	
$\alpha 5$	26	0,22%	0,54%	высокий риск	
	51	0,75%		высокий риск	
	69	0,26%		не определена	
	82			высокий риск	
$\alpha 6$	30	0,04%		не определена	
	53	0,04%		высокий риск	
	56	1,09%		высокий риск	
	66	0,19%		высокий риск	
$\alpha 7$	18	11,27%	37,30%	высокий риск	
	39	0,82%		0,54%	высокий риск
	45	5,21%		5,95%	высокий риск
	59	1,05%		2,16%	высокий риск
	68	0,37%			высокий риск
	70				не определена
$\alpha 9$	16	54,38%	41,62%	высокий риск	
	31	3,82%		1,08%	высокий риск
	33	2,06%		0,54%	высокий риск
	35	1,27%		1,08%	высокий риск
	52	2,25%		0,54%	высокий риск
	58	1,72%			высокий риск
	67				не определена
$\alpha 10$	6			низкий риск	
	11	0,07%		низкий риск	
	13, 44	0,07%		низкий риск	
	55	0,04%		низкий риск	
	74			не определена	
$\alpha 11$	34			высокий риск	
	73	0,49%		высокий риск	
$\alpha 13$	54			низкий риск	
$\alpha 14$	90			низкий риск	
$\alpha 15$	71			низкий риск	

лями шейки матки. Большинство случаев рака шейки матки связано с инфицированием ВПЧ 16 и 18, причем вирус 16-го типа чаще встречается при плоскоклеточном раке, 18-го типа — при железистом. ВПЧ высокого риска ассоциированы с 99,7% случаев рака шейки матки (РШМ), а также рака влагалища и вульвы, полового члена, анальной области.

К группе низкого риска относят 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81 типы ВПЧ рода α . Остальные типы относят к категории неустановленного риска. Генотипы 6 и 11 ответственны за возникновение 90% случаев генитальных кондилом и рецидивирующего респираторного папилломатоза.

ВПЧ родов β (Beta) и γ (Gamma) тропны к ороговевающему эпителию. Инфицирование ВПЧ рода β чаще всего протекает бессимптомно, однако у лиц, страдающих некоторыми наследственными болезнями (*epidermodysplasia verruciformis* — EV) и иммунодефицитами, может привести к развитию доброкачественных и злокачественных опухолей плоского эпителия. Цитопатическое действие ВПЧ других родов — γ (Gamma), μ (Mu) и ν (Nu) может проявляться в виде доброкачественных разрастаний эпителия (папиллом, кондилом).

Жизненный цикл вируса

Согласно существующим представлениям ВПЧ поражает клетки базального слоя эпителия, проникая через микроскопические повреждения кожи и слизистых. Вирусные частицы сначала прикрепляются к мембранным белкам клеток при участии белка L1, затем попадают в цитоплазму путем рецепторного эндоцитоза, опосредованного клеточным белком интегрином. Вирусная ДНК освобождаются от капсида при участии белка L2 и поступает в ядро клетки. При продуктивной инфекции в пораженной клетке, которая не утрачивает способности к делению, репликация вирусной ДНК происходит синхронно с репликацией ДНК клетки при участии вирусных протеинов E1 и E2. Это обеспечивает поддержание небольшого количества копий вирусного генома (около 100) в виде эписом в цитоплазме клеток базального слоя эпителия в течение некоторого времени. Клеточная пролиферация и дифференцировка, сопровождаемые репликацией вирусного генома, транскрипцией и трансляцией вирусных белков и сборкой вирионов, морфологически проявляются в виде койлоцитоза и появления визуально наблюдаемых папиллом и кондилом. Именно эти участки кожи опасны в отношении контактного заражения. Инфекционные вирусные частицы попадают в окружающую среду по мере слущивания клеток поверхностных слоев эпителия. Это характерно для папиллом и для легкой степени повреждения (дисплазии) эпителия

шейки матки, вызванных ВПЧ низкого и высокого канцерогенного риска.

Наибольшую потенциальную опасность представляет персистенция ВПЧ высокого канцерогенного риска, которая приводит к повреждению плоского и железистого эпителия (особенно в зоне трансформации) шейки матки. Встраивание вирусной ДНК в ДНК клетки сопровождается утратой способности вируса к репликации при обязательном сохранении транскрипции генов E6 и E7. Взаимодействуя с клеточными белками (опухолевый супрессор p53 и др.), белки — продукты генов E6 и E7 нарушают стабильность клеточного генома, процессы дифференцировки клеток и стимулируют их пролиферацию.

Эпидемиология и клинические проявления папилломавирусной инфекции

ВПЧ распространяется контактным путем (в т.ч. половым), поражая кожные покровы и слизистые оболочки (табл. 2).

Наиболее частыми проявлениями продуктивной вирусной инфекции, обусловленной ВПЧ низкого канцерогенного риска, являются различные варианты бородавок (подошвенные, ладонные и др.). Вместе с тем, инфицирование ВПЧ как высокого, так и низкого канцерогенного риска способно привести (как у мужчин, так и у женщин) к развитию генитальных бородавок, а также цервикальной дисплазии легкой степени (L-SIL или CIN I). При этом ВПЧ может передаваться от инфицированной матери ребенку во время родов, что приводит к развитию папилломатоза гортани.

Не исключено инфицирование ВПЧ бытовым путем через полотенца, одежду, хирургический инструментарий. Профессиональное заражение медицинского персонала может происходить при вдыхании аэрозоля, содержащего вирусы, в процессе лазерной деструкции генитальных бородавок.

При однократном половом контакте вероятность инфицирования ВПЧ достигает 80%, однако в большинстве случаев вирус спонтанно элиминирует в течение 9–15 месяцев с момента заражения. Вместе с тем, ВПЧ высокого канцерогенного риска способны оказывать трансформирующее воздействие на клетки эпителия, что приводит к развитию предрака (дисплазии средней и высокой степени тяжести, H-SIL или CIN II, III) у 0,5% инфицированных женщин в среднем через 20 лет после заражения. К факторам риска относят раннее начало половой жизни, беспорядочные половые связи, незащищенные половые контакты, сопутствующие инфекции и воспалительные процессы, затрагивающие шейку матки.

ТАБЛИЦА 2. ТИПЫ ВПЧ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПОРАЖЕНИЯМИ КОЖИ И СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК (Villiers, 1989)

Клинические проявления	Типы ВПЧ
Поражения кожи	
Подошвенные бородавки	1, 2, 4
Обычные бородавки	2, 4, 26, 27, 29, 57
Плоские бородавки	3, 10, 28, 49
Бородавки Бютчера	7
Бородавчатая эпидермодисплазия	5, 8, 9, 10, 12, 15, 19, 36
Небородавчатые кожные поражения	37, 38
Поражения слизистых оболочек гениталий	
Остроконечные кондиломы	6, 11, 42–44, 54
Некондилломатозные поражения	6, 11, 16, 18, 30, 31, 33, 34, 35, 39, 40, 42, 43, 51, 52, 55, 56, 57–59, 61, 64, 67–70
Карцинома	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 70
Экстрагенитальные поражения слизистых оболочек	
Папиллома гортани	6, 11, 30
Карцинома шеи, языка	2, 6, 11, 16, 18, 30

Лабораторная диагностика папилломавирусной инфекции

Методы культивирования ВПЧ не разработаны.

Лабораторная диагностика папилломавирусной инфекции основана на использовании молекулярно-генетических методов обнаружения фрагментов генома ВПЧ непосредственно в цервикальных соскобах или биоптатах ткани.

Среди высокоразрешающих технологий детекции нуклеиновых кислот в последнее десятилетие самое широкое распространение получила полимеразная цепная реакция (ПЦР) — метод амплификации ДНК-мишени *in vitro*. В зависимости от оснащённости диагностической лаборатории метод ПЦР используют в различных форматах постановки и учета результатов (флуоресцентная детекция продуктов ПЦР в реальном времени или по конечной точке, электрофоретическая детекция продуктов ПЦР).

Современные зарегистрированные отечественные ПЦР тест-системы, обладающие высокой аналитической и диагностической чувствительностью и специфичностью, используют не только для выявления, но и для определения в исследуемом материале количественного содержания (вирусной нагрузки) и дифференциации (генотипирования) ВПЧ ВКР основных клинически значимых генотипов (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), ответственных более чем за 94% случаев тяжелых цервикальных дисплазий и рака шейки матки, а также для обнаружения ВПЧ 6 и 11.

Количественное определение содержания широкого спектра генотипов ВПЧ ВКР обеспечивает возможность дифференцированной

интерпретации лабораторных данных с учетом показателя вирусной нагрузки (lg количества копий ДНК вируса в 10^5 клеток). Это позволяет прогнозировать характер течения ВПЧ-инфекции (наличие транзиторной инфекции, развитие дисплазии или высокий риск ее прогрессирования), оценивать эффективность терапии. Количество вируса менее 3 lg копий ДНК ВПЧ ВКР на 10^5 клеток считают клинически малозначимым, ассоциированным с минимальным риском развития дисплазии и спонтанной элиминацией вируса; 3–5 lg копий ДНК на 10^5 клеток — клинически значимое количество вируса; 5 и более lg копий ДНК на 10^5 клеток — повышенное количество вируса, отражающее наличие дисплазии или высокий риск ее развития. Снижение вирусной нагрузки более чем на 1 lg за 6 месяцев рассматривают в качестве маркера транзиторной инфекции.

Генотипирование, направленное на выявление и дифференциацию ДНК ВПЧ ВКР (рис. 1), имеет большое значение по ряду причин. Во-первых, выявление нескольких генотипов вируса ассоциировано с более высоким риском длительной персистенции возбудителя и менее благоприятным прогнозом течения заболевания. Во-вторых, сохранение генотипа (спектра генотипов) ВПЧ ВКР через год после первого тестирования свидетельствует о хронической (персистирующей) инфекции, поскольку повторное инфицирование тем же генотипом вируса практически не встречается. Наконец, выявление ВПЧ генотипов 16 и 18, обладающих наиболее высокой онкогенностью, требует особой тактики ведения пациенток, которым рекомендовано сразу проводить цитологическое исследование и при выявлении патологических

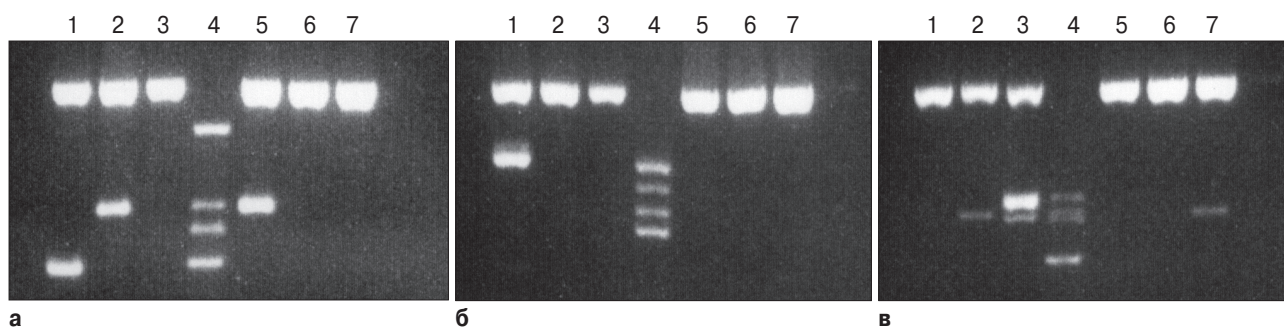


Рисунок 1. Результаты исследования соскобов шейки матки методом ПЦР: генотипирование ВПЧ ВКР (электрофоретическая детекция)

а — на присутствие ВПЧ 31, 16, 35, 33.

Дорожки: 1 — ВПЧ 33; 2 и 5 — ВПЧ 16; 4 — положительный контроль этапа амплификации: сверху вниз ВПЧ 31, 16, 35, 33.

б — на присутствие ВПЧ 45, 18, 59, 39.

Дорожки: 1 — ВПЧ 45; 4 — положительный контроль этапа амплификации: сверху вниз ВПЧ 45, 18, 59, 39.

в — на присутствие ВПЧ 52, 56, 66, 58.

Дорожки: 2, 7 — ВПЧ 56; 3 — ВПЧ 52, 66; 4 — положительный контроль этапа амплификации: сверху вниз ВПЧ 52, 56, 66, 58.

изменений эпителия — кольпоскопическое и, по показаниям, гистологическое обследование.

Существуют также неамплификационные (гибридизационные) методы выявления ДНК ВПЧ, например Hybrid capture («Digene», США), которые не нашли широкого применения в России.

Основной задачей диагностики папилломавирусной инфекции, обусловленной ВПЧ высокого канцерогенного риска, является раннее выявление предраковых изменений эпителия, для чего дополнительно используют цитологический и гистологический методы, с помощью которых выявляют наличие характерных для папилломавирусной инфекции изменений эпителия, дисплазий, рака. Присутствие ВПЧ ВКР обнаруживают почти в 100% случаев предрака и РШМ. Выявление ВПЧ в диагностическом материале особенно важно на стадии латентной инфекции, когда цитологическое и кольпоскопическое исследование не эффективны.

Цитологическое исследование

Информативность цитологического метода определяется качеством взятия и обработки материала для исследования и уровнем подготовки врача-цитолога. Материал для цитологического исследования следует брать с экзоцервикса, с участка на границе многослойного плоского и цилиндрического эпителия цервикального канала и из нижней трети эндоцервикса с помощью щетки-эндобраша до проведения гинекологического осмотра или кольпоскопии при условии отсутствия воспалительных заболеваний. Материал наносят тонким слоем на специально обработанное обезжиренное стекло. Для получения адекватного результата мазок должен быть немедленно обработан во избежание высыхания клеток, поскольку их структура может необратимо деформироваться, и трак-

товка такого материала будет неправильной. Фиксированные препараты окрашивают разными способами, но классической является окраска по методу Папаниколау. При микроскопии препаратов, окрашенных этим методом (Pap-smear test), учитывают специфический комплекс признаков, характеризующих ядро и цитоплазму клеток, а также их расположение (разрозненное, в виде пластов и др.).

При папилломавирусном поражении эпителия в цитологических мазках выявляют оксифильно и базофильно окрашенные клетки поверхностного и промежуточного слоев эпителия, двуядерные клетки и многоядерные симпласты, койлоциты и дискератоциты. Койлоциты представляют собой клетки многослойного плоского эпителия (МПЭ) промежуточного типа, имеющие одно или несколько гиперхромных ядер неправильной формы, оптически светлую зону вокруг ядра, цитоплазму в виде узкого ободка по периферии клетки. Среди типичных койлоцитов выявляют клетки, в которых наблюдают мелкие единичные вакуоли в околоядерной зоне. Подобные клетки ассоциированы с легкой дисплазией.

При тяжелой дисплазии обнаруживают дискератоциты — поверхностные клетки МПЭ небольших размеров с гиперхромными ядрами и эозинофильной цитоплазмой с различной степенью ороговения, которые чаще располагаются комплексами; двуядерные клетки — клетки в состоянии амитоза, многоядерные клетки.

Самой распространенной классификацией при оценке результатов цитологического исследования является классификация Папаниколау:

- 1-й класс — атипические клетки отсутствуют, нормальная цитологическая картина;
- 2-й класс — незначительное изменение клеточных элементов (небольшое увели-

чение ядра, появление клеток метаплазированного эпителия), обусловленное воспалительным процессом во влагалище и (или) шейке матки;

- 3-й класс — единичные клетки с изменениями соотношения ядра и цитоплазмы, дискариоз (требуется повторение цитологического исследования или гистологическое исследование биоптата);
- 4-й класс — отдельные клетки с явными признаками озлокачествления (увеличение ядер, базофильная цитоплазма, неравномерное распределение хроматина);
- 5-й класс — большое число атипических (раковых) клеток. Диагноз злокачественного новообразования не вызывает сомнений.

Вместе с тем, интерпретация результатов цитологического исследования представляет большие сложности для практикующего врача в связи с одновременным использованием сразу нескольких классификаций повреждений эпителия шейки матки. Для лучшего понимания соотношения терминов, применяемых в различных классификационных схемах, предлагается использовать таблицу (табл. 3).

Верификация злокачественных эпителиальных опухолей шейки матки возможна лишь при гистологическом исследовании, которое служит золотым стандартом, однако является вторичным методом диагностики в силу инвазивности и трудоемкости.

Цитологические критерии, позволяющие опытному врачу-цитологу прийти к заклю-

ТАБЛИЦА 3. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ КЛАССИФИКАЦИИ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ (Краснопольский В.И. и др., 2009)

Морфологические классификации		Цитологические классификации	
морфологическая оценка	CIN system (1966)	по Папаниколау (1947)	Bethesda system (2001)
Норма, изменения отсутствуют	Норма	1-й класс	Нормальная цитологическая картина
Незначительные клеточные изменения	Незначительные клеточные изменения	2-й класс	Доброкачественные клеточные изменения, воспаление. Признаки различных инфекций. Радиационные, преактивные, репаративные изменения
Плоскоклеточные полиморфные изменения (воспаление, инфекция и т.п.)	Плоскоклеточные полиморфные изменения (воспаление, инфекция и т.п.)	2-й класс	ASCUS (АПНЗ) плюс полиморфные изменения
Папилломавирусные изменения (койлоцитоз)	Папилломавирусные изменения (койлоцитоз)	2-й класс	LSIL (Н-ПИП)
Слабая дисплазия	CIN I	3-й класс	LSIL (Н-ПИП)
Дисплазия средней степени	CIN II	3-й класс	HSIL (В-ПИП)
Дисплазия высокой степени	CIN III	3-й класс	HSIL (В-ПИП)
Carcinoma <i>in situ</i> (CIS)	CIN III	4-й класс	HSIL (В-ПИП)
Инвазивный РШМ	Инвазивный РШМ	5-й класс	Инвазивный РШМ
Атипия клеток железистого (эндоцервикального) эпителия	Атипия клеток железистого (эндоцервикального) эпителия		Атипия клеток железистого (эндоцервикального) эпителия (AGUS)
Adenocarcinoma	Adenocarcinoma		Adenocarcinoma

Примечание. CIN — cervical intraepithelial neoplasia; ASCUS — atypical squamous cells of undetermined significance (АПНЗ — атипия плоскоклеточная неопределенной значимости); LSIL — Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions (Н-ПИП — плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени выраженности); HSIL — High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions (В-ПИП — плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени выраженности).

чению о поражении цервикального эпителия ВПЧ, выявляют лишь в 30% всех случаев инфицирования, исключая недоступную для морфологической диагностики латентную форму инфекции. Вместе с тем, установлено, что присутствие вируса даже без признаков дисплазии эпителия сопровождается 300-кратным возрастанием риска развития карциномы шейки матки.

В этой связи, Всемирная организация здравоохранения и многие международные организации по борьбе с онкологическими заболеваниями рекомендуют использовать молекулярно-генетические исследования — тест на ВПЧ при 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, а также для мониторинга лечения умеренной и тяжелой дисплазии (CIN II и CIN III), карциномы *in situ* и инвазивного рака. Данный метод весьма полезен и для решения сомнительных результатов цитологического исследования, как при первичном выявлении неопластических изменений, так и у пациенток, получающих лечение по поводу дисплазии и рака. Контингенты и кратность обследования на носительство ВПЧ высокого канцерогенного риска с помощью ВПЧ-теста достаточно освещены в литературе.

Опыт США и Европы свидетельствует, что использование цитологического исследования совместно с ВПЧ-тестом позволяет повысить выявляемость предрака и рака шейки матки до 96–99%, а также увеличить интервалы между регулярными обследованиями до 5–7 лет у пациенток с отрицательным результатом ВПЧ-теста (включая группы ASC-US и CIN I). Однако использование этого метода как диагностического критерия для неопластических процессов шейки матки приводит к значительной гипердиагностике, так как примерно в 80% случаев инфицирование имеет кратковременный характер и заканчивается спонтанным выздоровлением и элиминацией вируса. Таким образом, обнаружение ДНК ВПЧ не позволяет в большинстве случаев прогнозировать развитие цервикального рака. Однако ВПЧ-тест имеет большую прогностическую значимость, особенно если на фоне ВПЧ-инфекции уже имеется картина дисплазии эпителия шейки матки.

Верификация диагноза злокачественных эпителиальных опухолей шейки матки возможна лишь при патоморфологическом исследовании, которое позволяет также судить о степени поражения эпителия при клинической и субклинической формах ВПЧ-инфекции по наличию цитопатического действия вируса.

Вакцинопрофилактика

Для снижения риска инфицирования ВПЧ были разработаны и апробированы вакцины, содержащие антигены наиболее опасных типов ВПЧ — 16-го и 18-го, которые ответственны за 70–80% случаев РШМ. Вместе с тем известно, что в некоторых странах Азии в структуре генотипов ВПЧ существенную роль играют типы 33 и 58. Поскольку в России эпидемиологический надзор за папилломавирусной инфекцией находится в стадии становления, отсутствие систематических исследований, проводимых с помощью унифицированных методов и тест-систем, не позволяет в настоящее время судить о распространенности различных генотипов ВПЧ ВКР. Возможности вакцинопрофилактики папилломавирусной инфекции и ассоциированной с ней карциномы шейки матки в нашей стране ограничены, поскольку в настоящее время вакцинация не включена в национальный календарь профилактических прививок.

Список литературы

1. Дмитриев Г.А., Биткина О.А. Папилломавирусная инфекция. — М.: Медицинская книга, 2006. — 77 с.
2. Ершов В.А., Нарвская О.В. Фоновые процессы и неоплазия эпителия шейки матки. — СПб.: ООО «Человек», 2007. — 80 с.
3. Киселев В.И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. — М., 2004. — 179 с.
4. Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Серова О.Ф., Бесова Н.В., Туманова В.А., Зароченцева Н.В., Барина И.В. Возможности использования цитологического метода исследования шейки матки у беременных // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2009. — № 3. — С. 83–86.
5. Кувва Д.А., Шипулина О.Ю. Генодиагностика генитальной папилломавирусной инфекции: алгоритмы использования и требования к тестам // Папилломавирусная инфекция и злокачественные новообразования. интегрированная система надзора и профилактики: материалы междунар. симпозиума. — СПб.: НИИЭМ им. Пастера, 2009. — 120 с.
6. Кулаков В.И., Прилепская В.Н. Профилактика рака шейки матки: руководство для врачей. — М.: МЕДпресс-информ, 2008. — 56 с.
7. Лялина Л.В. Инфекции и рак: перспективы развития единой системы эпидемиологического надзора и профилактики // Папилломавирусная инфекция и злокачественные новообразования. интегрированная система надзора и профилактики: материалы междунар. симпозиума. — СПб.: НИИЭМ им. Пастера, 2009. — С. 7–11.
8. Лялина Л.В., Носков Ф.С., Жебрун А.Б., Нарвская О.В., Мерабишвили В.М., Сафронникова Н.Р., Айламазян Э.К., Сельков С.А., Веденева Г.Н., Струков Е.Л., Чухловин А.Б., Зарайский М.И.,

- Исаков В.А., Ермоленко Д.К., Боровцова Т.М., Шлыгин С.А., Вяткина Г.П., Петрова Т.Ф., Булатова Н.В., Неваленная Г.И., Козикова И.А., Каткявичене Е.В., Архипов А.В., Мишкин В.И., Лыщев А.А., Касаткин Е.В., Завадская Т.Н. Организация и проведение скрининга на наличие онкогенных вирусов папилломы человека в целях профилактики злокачественных новообразований органов репродуктивной системы: Методические рекомендации. — СПб., 2005. — 28 с.
9. Хансон К.П., Имянитов Е.Н. Современные представления о канцерогенезе рака шейки матки // Практическая онкология. — 2002. — Т. 3, № 3. — С. 145–155.
 10. Шипулина О.Ю. Встречаемость генотипов вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска при раке и предраковой патологии шейки матки // Папилломавирусная инфекция и злокачественные новообразования. Интегрированная система надзора и профилактики: материалы междунар. симпозиума. — СПб.: НИИЭМ им. Пастера, 2009. — С. 40–44.
 11. Apgar B.S., Zoschnick L., Wright T.C. Jr. The 2001 Bethesda system terminology // *Am. Fam. Physician.* — 2003. — Vol. 68, N 15. — P. 1992–1998.
 12. Doorbar J. The papillomavirus life cycle // *J. Clin. Virol.* — 2005. — Jg. 32 (Suppl. 1). — S. 7–15.
 13. Muñoz N., Castellsagué X., González A., Gissmann L. HPV in the ethiology of human cancer // *Vaccine.* — 2006. — Vol. 24, Suppl. 3. — S. 3–10.
 14. Papanicolaou G.N. *Atlas of exfoliative cytology.* — Cambridge: Harvard Univ. Press, 1963. — 438 p.