

ТЕСТИРОВАНИЕ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА В ПЕРВИЧНОМ СКРИНИНГЕ ПАТОЛОГИИ ШЕЙКИ МАТКИ**Д. З. Мамарасулова, Д. Б. Исакова, Г. Б. Абдуллахонова**

Андижанский государственный медицинский институт, Андижан, Узбекистан

Ключевые слова: рак шейки матки, скрининг, цитология.**Таянч сўзлар:** бачадон бўйни саратони, скрининг, цитология.**Key words:** cervical cancer, screening, cytology.

В данной статье обсуждаются вопросы тестирования ВПЧ с помощью цитологического скрининга. Комбинация цитологии и ВПЧ тестирования считается основой скрининга. Эти методы дополняют друг друга, поскольку цитологическое исследование обладает высокой специфичностью, но низкой чувствительностью, в то время как ВПЧ тестирование, напротив, характеризуется низкой специфичностью и высокой чувствительностью.

ОДАМ ПАПИЛОМА ВИРУСИНИ БАЧОН БЎЙИНИ ПАТОЛОГИЯСИНИ БИРЛАМЧИ СКРИНИНГ ТЕСТИНИ ЎТКАЗИШ**Д. З. Мамарасулова, Д. Б. Исакова, Г.Б. Абдуллахонова**

Андижон давлат тиббиёт институти, Андижон, Ўзбекистон

Ушбу мақолада ситологик скрининг ёрдамида ОПВ тести масалалари муҳокама қилинади. Цитология ва ОПВ тестининг комбинатсияси скринингнинг асосий йўналиши ҳисобланади. Ушбу усуллар бир-бирини тўлдиради, чунки цитологик текширув юқори ўзига хосликка эга, аммо паст сезувчанликка эга, ХПВ тести эса, аксинча, паст ўзига хослик ва юқори сезувчанлик билан тавсифланади.

TESTING THE HUMAN PAPILLOMAVIRUS IN THE PRIMARY SCREENING OF THE CERVICAL DISEASE**D. Z. Mamarasulova, D. B. Isakova, G. B. Abdullakhonova**

Andijan state medical institute, Andijan, Uzbekistan

This article discusses the issues of HPV testing by cytological screening. The combination of cytology and HPV testing is considered the mainstay of screening. These methods complement each other since cytological examination has high specificity, but low sensitivity, while HPV testing, on the contrary, is characterized by low specificity and high sensitivity.

Вирус папилломы человека (ВПЧ) – ДНК содержащий вирус, поражающий эпителиальные клетки. Выделяют более 200 типов ВПЧ, клинические проявления инфицирования которыми варьируют от бессимптомных, развития простых папиллом и остроконечных кондилом до плоскоклеточных и инвазивных карцином слизистых оболочек. Все типы ВПЧ разделяют на 3 группы по онкогенному потенциалу:

- неонкогенные, т.е. не способные вызывать развитие опухоли;
- факультативно онкогенные или с низким онкогенным потенциалом, способные вызывать развитие неоплазии в определенных условиях;
- онкогенные, обладающие высоким риском развития опухолей, в том числе и инвазивного рака.

Вероятным механизмом, связывающим ВПЧ инфицирование и развитие РШМ является способность вируса эпигенетически ингибировать ген-супрессор опухоли [1,2,6,8] и нарушать регуляцию митотической активности клеток, влияя на G1 фазу клеточного цикла [13] путем метилирования ДНК клеток [4,7,9]. Также ВПЧ, как и другие вирусы, проникая в клетки иммунной системы, запускают метилирование сигнальных белков, изменяя их информативную функцию и нарушают сложный каскад взаимодействий эффекторов специфического иммунитета [12, 15, 10].

Распространенность ВПЧ составляет до 40% в общей популяции, максимальна в возрасте от 14 до 30 лет, когда преобладает транзитная ВПЧ инфекция, и снижается с возрастом. Среди больных с РШМ частота встречаемости ВПЧ составляет 99,7% [1,2,5].

Сегодня во многих странах программы первичного скрининга реорганизованы в поль-

зу тестирования ВПЧ высокого риска (врВПЧ), в особенности у женщин старше 30 лет.

Преимущества и недостатки.

Использование врВПЧ тестов в качестве первичного скрининга РШМ имеет несколько преимуществ. Рандомизированные контролируемые исследования и метаанализы рандомизированных данных демонстрируют уровень доказательств А, что ВПЧ тест обладает более высокой чувствительностью и отрицательной прогностической значимостью в обнаружении выраженных стадий заболевания по сравнению с цитологическим исследованием. Скрининг, основанный на ВПЧ на 60-70% более информативен в аспекте обнаружения инвазивного РШМ у женщин старше 30 лет по сравнению с цитологией [3,7,6]. Это преимущество особенно выражено в отношении железистых поражений. Более высокая чувствительность позволяет удлинить межскрининговый интервал: обычно 5 лет в случае отрицательного результата, по сравнению с 3-5лет и даже чаще для цитологического скрининга. врВПЧ – это объективный тест с высокой интер- и интра-вариабельностью. Тест может осуществляться в централизованных лабораториях для обеспечения контроля качества. Также тест практически не требует специальных технических навыков для оценки результата. Это снижает требования к персоналу, в частности наличия цитопатолога со специфическими навыками, требующими периодического переобучения и переаттестации. врВПЧ тест позволяет снизить количество неудовлетворительных результатов скрининга, возможен самостоятельный сбор материала с чувствительностью, сопоставимой с врачебной процедурой, при несколько меньшей специфичности. Самостоятельный сбор материала является хорошей альтернативой для стран с низким уровнем организации здравоохранения, а также для женщин, живущих в отдаленных и труднодоступных регионах [13,7].

Главным недостатком врВПЧ теста является его очень низкая возраст-зависимая специфичность по сравнению с цитологическим исследованием, поскольку тест может обнаружить транзиторную ВПЧ инфекцию без реального канцерогенного потенциала [2,5,10]. Использование врВПЧ у женщин до 30 лет в качестве первичного скрининга не рекомендуется, в связи с высокой частотой врВПЧ инфекции в этой группе женщин [9,8]. Кроме того, ВПЧ обладает онкогенным потенциалом для всех эпителиальных опухолей, поэтому его специфичность в аспекте РШМ низка [11,15]. Для повышения специфичности и минимизации потребности в кольпоскопии, необходимы «ключевые» тесты, выявляющие инфекцию, имеющую тенденцию к персистенции и ассоциирующуюся с канцерогенезом [13]. Стоимость врВПЧ, первоначально высокая, в настоящее время значительно снижена, в некоторых регионах в ходе тендерных мероприятий, она достигла более низкого уровня, чем цитологическое исследование. исследование экономической эффективности показало, что первичный скрининг с использованием врВПЧ тесте более экономически эффективен, чем скрининг, основанный на цитологическом исследовании, поскольку высокая стоимость врВПЧ тестирования уравновешивается его высокой чувствительностью и безопасным удлинением межскрининговых интервалов [1,15,2]. Положительный ВПЧ тест может иметь негативные психологические последствия, что связано с культурными и религиозными факторами [4].

Наборы для вагинального врВПЧ ДНК определения могут использоваться женщинами самостоятельно, что делает скрининг доступным для женщин, не участвующих в регулярных скрининговых программах. Метаанализы демонстрируют, что самостоятельный забор материала с использованием наборов для ПЦР имеет ту же точность, что и врачебная процедура забора [14,12].

Характеристики ВПЧ тестов.

Большинство тестов для выявления ВПЧ основаны на ПЦР (кроме Hybrid Capture 2 and Cervista). Большинство ПЦР тестов используют амплификацию вирусной ДНК (кроме АРТМА, в ходе которой амплифицируется РНК). Большинство тестов выявляют 13 типов ВПЧ с высоким канцерогенным риском, в частности риском РШМ. Большинство тестов обладают сопоставимыми характеристиками чувствительности и специфичности.

Какой врВПЧ тест использовать.

В ходе скрининговых программ предпочтительно применение врВПЧ тестов с клинически доказанной репродуктивностью, высокой чувствительностью в отношении CIN2+, CIN3+ и минимальной, клинически незначимой чувствительностью к выявлению транзитной ВПЧ инфекции. Обработка и анализ собранного образца должны проводиться в условиях высокотехнологичной лаборатории, аккредитованной соответствующими инстанциями, оснащенной и работающей согласно международным стандартам [14,3]. Лаборатория, вовлеченная в скрининговую программу РШМ должна проводить не менее 10 тыс. тестов в год [11,10].

К декабрю 2019г в мире были доступны 253 коммерческих теста альфа ВПЧ и 452 варианта оригинальных тестов [8,10,9]. Однако более 60% разработанных тестов не имеют подтвержденной диагностической чувствительности и не отражены в реферируемых преобразных публикациях [13].

Поскольку доступны множество вариантов теста, актуальным является вопрос их регулярной оценки качества применения в ходе скрининговых программ. Недавний систематический обзор [12] перечислил врВПЧ ВНК тесты, которые апробированы и валидированы в ходе рандомизированных исследований, показавших низкую частоту РШМ у женщин с отрицательным результатом тестирования [11,10], или отвечают эквивалентным международным критериям, основанным на перекрестном анализе данных [9]. Международные критерии основаны на сравнении чувствительности новых ВПЧ тестов и одним или двумя «стандартными» тестами сравнения (GP5+/6+ PCR-EIA or HC2), использующими те же молекулярные маркеры (в частности ДНК врВПЧ). Тесты считаются соответствующими критериям в случае демонстрации результатов не ниже стандартных тестов.

К декабрю 2019г достаточное количество разработанных коммерческих тестов валидировано для применения в качестве компонентов скрининговых программ РШМ.

Использованная литература:

1. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJ, Poljak M, Ogilvie G, et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine*. 2012;30:F88–F99. [PubMed] [Google Scholar]
2. Bains, I., Choi, Y. H., Soldan, K., Jit, M. Clinical impact and cost-effectiveness of primary cytology versus human papillomavirus testing for cervical cancer screening in England. *Int. J. Gynecol. Cancer* ijgc-2018-000161 (2019).
3. Carestiatto FN, Afonso LA, Moyses N, Almeida Filho GL, Velarde LG, Cavalcanti SM. An upward trend in DNA p16ink4a methylation pattern and high risk HPV infection according to the severity of the cervical lesion. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2013;55(5):329–334. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
4. Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, Hesselink AT, Franco EL, Ronco G, et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int. J. Cancer*. 2009;124:516–520. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
5. O'Connor M, O'Leary E, Waller J, Gallagher P, Martin CM, O'Leary JJ, et al. Socio-economic variations in anticipated adverse reactions to testing HPV positive: implications for the introduction of primary HPV-based cervical screening. *Preventive Med*. 2018;115:90–96. [PubMed] [Google Scholar]
6. Poljak M, Kocjan BJ. Commercially available assays for multiplex detection of alpha human papillomaviruses. *Expert Rev. Anti Infect. Ther*. 2010;8:1139–1162. [PubMed] [Google Scholar]
7. Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet*. 2014;383:524–532.
8. Rebolj M, Rimmer J, Denton K, Tidy J, Mathews C, Ellis K, et al. Primary cervical screening with high risk human papillomavirus testing: observational study. *BMJ*. 2019;364:1240.
9. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2003;188:1383–92.
10. Schwarz TF, Galaj A, Spaczynski M, Wysocki J, Kaufmann AM, Poncelet S, et al. Ten-year immune persistence and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in females vaccinated at 15–55 years of age. *Cancer*

- Med. 2017;6:2723–2731. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
11. Torres KL, Marino JM, Pires Rocha DA, de Mello MB, de Melo Farah HH, Reis R, D. S, et al. Self-sampling coupled to the detection of HPV 16 and 18 E6 protein: A promising option for detection of cervical malignancies in remote areas. PLoS ONE. 2018;13:e0201262. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
 12. Tsuda H, Hashiguchi Y, Nishimura S, Kawamura N, Inoue T, Yamamoto K. Relationship between HPV typing and abnormality of G1 cell cycle regulators in cervical neoplasm. Gynecol Oncol. 2003;91(3):476–485.
 13. Wright TC, Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical screening tests. Journal of lower genital tract disease. 2007;11:201–22.
 14. Yang H, Hu H, Gou Y, Hu Y, Li H, et al. Combined detection of Twist1, Snail1 and squamous cell carcinoma antigen for the prognostic evaluation of invasion and metastasis in cervical squamous cell carcinoma. Int J Clin Oncol. 2018;23:321–328. doi: 10.1007/s10147-017-1210-2. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 15. Zur Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. J Natl Cancer Inst. 2000;92(9):690–698. [PubMed] [Google Scholar]