

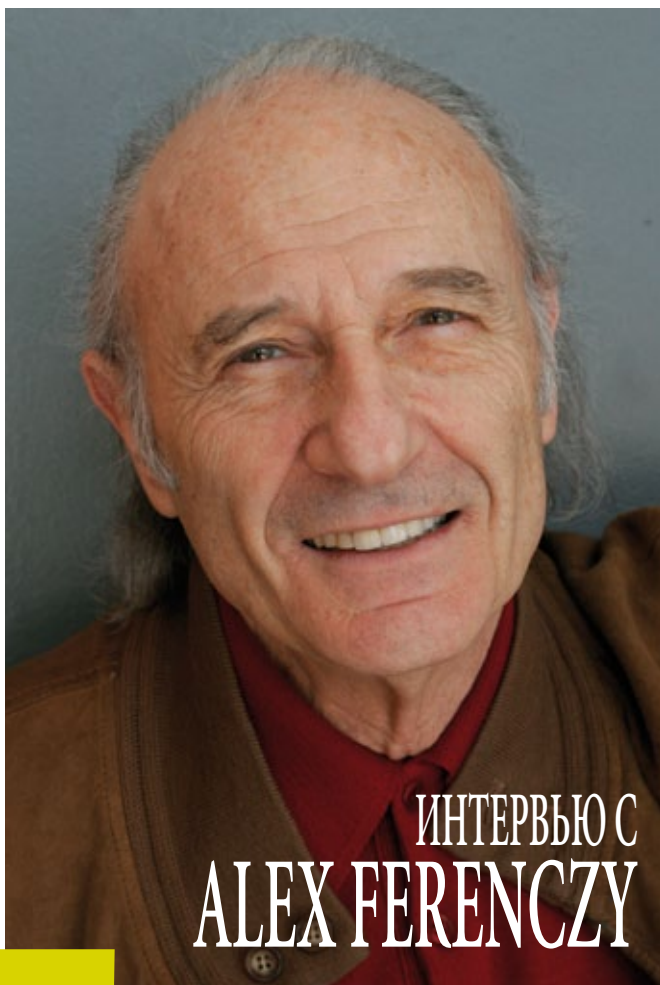
HPV

Today

Информационный
бюллетень о Папиллома
Вирусе Человека

WWW.HPVTODAY.COM

ПРОФИЛАКТИКА ЦЕРВИКАЛЬНОГО РАКА: ЗНАЧЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ТЕХНОЛОГИИ



ИНТЕРВЬЮ С
ALEX FERENCZY

Как Вы оцениваете текущую ситуацию в области профилактики цервикального рака?

В настоящее время насчитывается три не исключающих друг друга способа профилактики цервикального рака. Первый способ заключается в соблюдении воздержания в половых отношениях, моногамии и использовании презервативов, второй способ основан на проведении цервикального скрининга с помощью лабораторных анализов, и третий способ заключается в профилактической вакцинации от ВПЧ инфекции. На практике к первому способу прибегает меньшинство населения, поэтому он почти не отражается на профилактике цервикального рака в мире. Второй способ основан на вторичной профилактике с использованием скрининга путем проведения цитологии (тест по Папаниколау) с анализом на ДНК ВПЧ или без него. Третий способ основан на первичной профилактике путем использования профилактических вакцин против инфекции ВПЧ.

В чем заключаются недостатки второго способа профилактики путем проведения цитологии Папаниколау?

Несмотря на то, что цитология Папаниколау сокращает количество случаев цервикального рака и смертности от него приблизительно на 70%, для достижения таких результатов тест должен проводиться довольно часто, так как для него характерен высокий процент ложноотрицательных результатов, что в конечном итоге уменьшает соотношение стоимости и эффективности для данного способа. Эти ложноотрицательные результаты скрининга путем цитологии являются дорогостоящими, как с медицинской, так и экономической и психологической точек зрения, а также часто влекут за собой судебно-медицинские осложнения. Эти ограничения использования обычной цитологии по Папаниколау привели к развитию усовершенствованных техник взятия образцов и их анализов, как, например, жидкостная цитология, скомбинированная с автоматическими системами распознавания изображений с использованием искусственного интеллекта. Несмотря на то, что данные новые технологии повысили общую чувствительность цитологической диагностики, стоимость оборудования не позволяет использовать их повсеместно.

(продолжение на странице 3)

ВПЧ В СКРИНИНГЕ И ТРИАЖ

Канадское исследование в области скрининга цервикального рака (CCCaST)

МОНОГРАФИЯ

Соотношение стоимость/эффективность и экономическая оценка ВПЧ вакцинации в развитых странах: от А до Я

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Анализ на ВПЧ, как самостоятельный скрининговый тест, – дезинформирующий подход

ОТ ИЗДАТЕЛЬСТВА

ВКЛАД ИССЛЕДОВАНИЙ, ПРОВЕДЕННЫХ В КАНАДЕ, В ПРОФИЛАКТИКУ ЦЕРВИКАЛЬНОГО РАКА

Канада была одной из первых стран мира, которая одобрила организованный скрининг, как самое эффективное и объективное средство контроля цервикального рака. Как отмечает в этом номере Anthony B. Miller, один из самых выдающихся канадских ученых в области контроля над раком, опыт провинции Британская Колумбия берет свое начало с конца 40-х годов. Кроме того, Канада и, в частности, город Квебек, стала местом инновационной работы, которую вели Alexander Meisels и Roger Fortin, и которая была опубликована в 1976 году. В данной работе кондиломатозная атипия шейки матки определяется, как ранняя стадия диспластических изменений, вызванных вирусом бородавок, которые в дальнейшем будут отнесены к инфекции ВПЧ. Эта работа развивалась на основе более ранних независимых разработок, выполненных Ernest Auye и Leopold Koss, которые обратили внимание на то, что койлоцитозные атипии, обнаруженные в цитологиях Папаниколау, могут отражать вирусные цитопатические эффекты. В начале 80-х годов, когда ВПЧ был уже в центре внимания, Alex Ferenczy, исследователь из Монреаля, внес фундаментальный вклад в изучение и лечение патологий, вызванных ВПЧ, включая кондиломы и неоплазии нижних половых путей. Интервью с Доктором Ferenczy, опубликованное в этом номере, это не возврат в прошлое, а прекрасное свидетельство недавних разработок в области ВПЧ вакцин и анализов на ВПЧ, которое очень возможно в будущем ляжет за основу профилактики цервикального рака. Хотя этот вопрос и остается спорным, именно в Канаде зародилась оценка технологий здравоохранения и доказательной медицины. Эта страна также стала плодородной почвой для исследований в области экономики здравоохранения ВПЧ и профилактики цервикального рака. Работа, осуществленная Marc Brisson в городе Квебек, является хорошим доказательством значимости вклада, сделанного канадцами в эту область. Его инновационная разработка в области моделей соотношения стоимости и эффективности может использоваться как вводный курс для любого человека, который хочет разобраться в профессиональной терминологии данной области. В этот номер также включены разработки других канадских авторов, которые являются доказательством богатого вклада Канады в исследования вопроса ВПЧ, который охватывает широкий спектр от фундаментальной науки до клинической медицины, от этиологии до профилактики.

“Исследования в области ВПЧ стали предметом удивительного сотрудничества эпидемиологов и научных сотрудников общего профиля” [Bosch и кол., JNCI 2001]. На самом деле, очень немногие области профилактики цервикального рака опирались на столь междисциплинарные разработки, как в случае с исследованием анализов на ВПЧ и вакцин против ВПЧ, как новых инструментов контроля цервикального рака. В этом номере HPV Today, принимая за основу канадские исследования, еще раз подчеркивается важная роль сотрудничества специалистов общего профиля, эпидемиологов, экономистов здравоохранения и клинических исследователей в развитии профилактики одной из самых частых и страшных форм рака.

Eduardo L. Franco

Приглашенный редактор
McGill University, Монреаль, Канада.

РЕДАКЦИОННЫЙ КОМИТЕТ

Главный Координатор:

F. Xavier Bosch (Испания)

Международные Координаторы:

Xavier Castellsagué (Испания)

Patti Gravitt (США)

Координатор для Испании:

Silvia de Sanjosé

Xavier Cortés

Координатор для Португалии и Бразилии:

Clara Bicho (Португалия)

Координатор для Германии:

Karl Ulrich Petry

Координатор для Франции:

Christine Clavel

Координатор для Италии:

Flavia Lillo

Координатор для России и стран Восточной Европы:

Svetlana I. Rogovskaya

Координаторы для Латинской Америки:

Eduardo Lazcano (Мексика)

Silvio Tatti (Аргентина)

Координатор для Азии и Океании:

Suzanne Garland (Австралия)

Координатор для Китая:

You-Lin Qiao

Координатор для Японии:

Ryo Konno

НАУЧНЫЙ КОМИТЕТ

Th Agorastos (Греция), L Alexander (США), Ch Bergeron (Франция), HV Bernard (США), JC Boulanger (Франция), T Broker (США), Ll Sabero (Испания), S Campo (Шотландия), P Coursaget (Франция), T Cox (США), J Cuzick (Великобритания), Ph Davies (Великобритания), L Denny (Южная Африка), S Dexeus (Испания), E Diakomanolis (Греция), A Ferenczy (Канада), S Franceschi (Франция), E Franco (Канада), I Frazer (Австралия), L Gissmann (Германия), S Goldie (США), F Guijon (Канада), A Guerra (Испания), M Hernández (Мексика), R Herrero (Коста-Рика), T Iftner (Германия), I-Wuen Lee (Сингапур), D Jenkins (Великобритания), A Jenson (США), WM Kast (США), V Késic (Югославия), S Krüger Kjaer (Дания), R Kurman (США), Ch Lacey (Великобритания), CJLM Meijer (Нидерланды), J Monsonego (Франция), L Olmos (Испания), G de Palo (Италия), H Pfister (Германия), L Pirisi-Creeck (США), R Prado (Чили), W Prendiville (Ирландия), Ll M Puig-Tintoré (Испания), T Rohan (США), R Richart (США), S Robles (США), P Sasieni (Великобритания), J Schiller (США), KV Shah (США), J Sherris (США), A Singer (Великобритания), P Snijders (Нидерланды), M Stanley (Великобритания), M Steben (Канада), P Stern (Великобритания), S Syrjanen (Финляндия), R Testa (Аргентина), M Tommasino (Франция), M van Ranst (Бельгия), L Villa (Бразилия), R Viscidi (США), G Von Krogh (Швеция).

Web: www.hpvtoday.com

Корреспонденция и сотрудничество:

E-mail: box@hpvtoday.com

Издано:

BYPASS Ediciones

C/ Bruselas 7C

28813 Torres de la Alameda. Madrid. Spain.

Сотрудники редакции:

Alejandro Santos, Cristina Rajo и Mar García

Депонирование: M-3066-2006 ISSN: 1885-9283

Авторское право. Все права защищены. Никакая часть этой публикации не может быть воспроизведена частично или полностью без соответствующего разрешения владельца авторского права.

© BYPASS Ediciones

Ответственность за содержание написанных статей несут в первую очередь их авторы, содержание может не совпадать с точкой зрения Издательского и Научного Комитетов.

Alex Ferenczy

Профессор Патологии, Акушерства и Гинекологии, McGill University и Sir Mortimer B. Davis-Jewish General Hospital, Монреаль, Квебек, Канада.



(начало на стр. 1)

Вы видите какое-либо решение данных проблем?

Анализ на определение типов ВПЧ высокого онкогенного риска (HR-HPV) с использованием технологии гибридного захвата (Hybrid Capture® 2 –HC2, Qiagen Gaithersburg, Inc., MD, USA – ранее Digene Corp.) принятые Управлением по контролю за продуктами и лекарствами Соединенных Штатов (Federal Drug Administration –FDA) имеют уровень чувствительности на 30% выше, чем при обычной цитологии, для выявления поражений высокого риска, предшествующих цервикальному раку (HSIL-CIN2/3). Отрицательная прогностическая ценность приближается к 100%, что позволяет снизить частоту скрининга и увеличить временной интервал между обследованиями без уменьшения безопасности для пациенток. Такая высокая отрицательная прогностическая ценность соответствует ожиданиям населения в том, что отрицательный результат анализа должен на самом деле быть отрицательным.

Большинство организаций здравоохранения в Северной Америке одобряют и рекомендуют альтернативу, основанную на комбинации HC2® и цитологии (анализ на ДНК ВПЧ / тест Папаниколау) для скрининга цервикального рака и предшествующих ему поражений у женщин старше 30 лет.

Другие технические и экономические преимущества, которые предлагает молекулярная технология по сравнению с морфологическим скринингом включают возможность оценки индивидуального риска развития клинически значимых поражений, меньшую необходимость в персонале, так как один технолог может обработать за день около 400 тестов на ДНК ВПЧ высокого риска (HR-HPV) по сравнению с 35-80 цитологиями, которые может просмотреть за день цитотехнолог, объективные, автоматически обработанные результаты и большое количество совпадающих аналитических данных между лабораториями.

Вы не думаете, что высокая стоимость анализов на ДНК ВПЧ препятствует массовому использованию данной стратегии скрининга?

Я надеюсь, что клинически одобренная конкурентоспособность молекулярной технологии станет реальностью в ближайшем будущем, и что цены снизятся до доступного уровня по мере роста числа программ скрининга, использующих анализы на ДНК ВПЧ высокого риска. В тех странах, где не может быть проведен первичный массовый скрининг, основанный на цитологии и/или ДНК ВПЧ-тесте, визуальный осмотр с использованием уксусной кислоты совместно (когда это необходимо) с криотерапией является возможным решением до тех пор, пока в этих странах не будут введены обязательные программы вакцинации населения в возрасте до начала половой жизни.

Говоря о вакцинах против ВПЧ, Вы назвали их в качестве третьего способа профилактики

Обе профилактические вакцины против ВПЧ, доступные на данный момент, Cervarix™ (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Бельгия) и Gardasil® (Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ EEUU), имеют прекрасные показатели по безопасности, иммуногенности (по меньшей мере, в течение 6 лет) и эффективности в предотвращении около 90% внутриэпителиальных цервикальных поражений низкой степени и 100% поражений высокой степени. Я полагаю, что через относительно короткий промежуток времени начнут осуществляться программы массовой вакцинации, направленные сначала на население в возрасте до половой активности, и позже – на сексуально активное население («туровая» вакцинация). Эти программы отразятся на заболеваемости, значительно сократят как распространенность, так и заболеваемость предраковыми поражениями, а со временем и инвазивным раком. Это огромное достижение.

Следует ли ожидать, чтобы вакцинация против ВПЧ отразилась на других сферах профилактики цервикального рака?

Снижение распространенности/заболеваемости патологией, вызванной ВПЧ, отразится на опыте цитологической интерпретации, так как необходимо относительно большое количество случаев для того, чтобы могли сохраняться эффективность скрининга и точность интерпретации результатов аномальных клеток. Таким образом, из этого следует, что заметное снижение показателей распространенности/заболеваемости ведет к увеличению числа ошибок лаборатории (не обнаруженных случаев) и, как следствие, может быть затронута, как минимум частично, сама цель первичной профилактики. Для решения данной ситуации предлагается использовать чувствительный скрининговый метод, как, например, тест на ДНК ВПЧ, для того, чтобы суметь идентифицировать те нечастые случаи предраковых поражений среди вакцинированных женщин и комбинировать данный тест, когда это необходимо, с другим анализом, который имел бы высокую специфичность.

Каким Вы видите внедрение данной стратегии скрининга?

При использовании данной стратегии в первую очередь проводится скрининг путем HC2, а цитология Папаниколау выполняется только тем женщинам, которые получили положительные результаты на типы ВПЧ высокого риска. Женщины с положительными результатами на ВПЧ высокого риска и обнаруженными атипичными плоскими клетками неясного значения (ASCUS) или поражениями высокой степени

АЛГОРИТМ ЭВОЛЮЦИИ ЦЕРВИКАЛЬНОГО СКРИНИНГА В РАЗНЫЕ ПЕРИОДЫ ВРЕМЕНИ

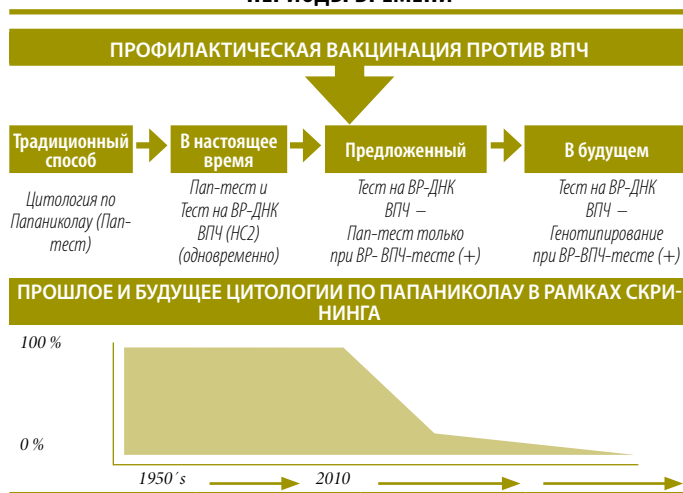


Рисунок 1.

Все традиционные и современные программы скрининга основаны на проведении цитологии по Папаниколау, без или с проведением теста на ДНК ВПЧ высокого риска. Если сначала проводится анализ на ДНК ВПЧ высокого риска, а к цитологии по Папаниколау прибегают только в случае получения положительных результатов при этом анализе, то можно достичь сокращения объема цитологий на 80-90%. Это объясняется тем, что при применении данной альтернативы скрининга, ставка делается на то, что только 10-20% женщин дадут положительные результаты на ДНК ВПЧ высокого риска. В свою очередь, после клинического одобрения, генотипирование типов ВПЧ -16,-18,-45 вполне может полностью вытеснить цитологию по Папаниколау.

ВР-ВПЧ = Вирус папилломы человека высокого риска;

HC2 = Гибридный захват 2 (Hybrid Capture® 2 –HC2, Qiagen Gaithersburg, Inc., MD, USA – ранее Digene Corp.)

при цитологии, направляются на кольпоскопию. Всем остальным, включая тех женщин, которые имеют отрицательные результаты на ВПЧ высокого риска и женщин с отрицательными результатами Пап-теста при положительном ВПЧ-тесте проводят наблюдение с интервалами от 3 до 8 лет или 1 год, соответственно. Если первый скрининг вакцинированных женщин будет проводиться в возрасте около 25 лет, ожидается, что положительные результаты анализа на ВПЧ высокого риска составят не более 20%. Как следствие, новая предложенная стратегия скрининга сократит на 80-90% необходимость проведения цитологии (Рисунок 1). Кроме того, данная альтернатива, основанная на скрининге с проведением в первую очередь ВПЧ-теста и во вторую – Пап-теста, возможно сократит количество ложноотрицательных результатов, так как цитотехнологи уже будут иметь информацию о положительных результатах на ВПЧ высокого риска в момент проведения анализа цитологического образца. Из-за очень низкой частоты патологии у вакцинированного населения необходимость в привлечении дополнительного обслуживающего персонала, а также длительное ожидание результатов цитологии останутся в прошлом.

Расцениваете ли Вы данную стратегию, как долгосрочное решение? Возможно, в будущем благодаря проведению генотипирования ВПЧ высокого риска исчезнет необходимость в цитологии. Исследования

доказали, что только некоторые из 20 типов ВПЧ связаны с риском возникновения серьезных клинических поражений, таких как CIN3. На мировом уровне наиболее частыми и агрессивными типами ВПЧ высокого риска, которые обнаруживают в 70% случаев цервикального рака и 80% случаев предшествующих раковым поражениям являются ВПЧ -16, -18 у -45. Таким образом, имеет смысл направить скрининг в первую очередь на эти наиболее опасные типы ВПЧ, используя клинически одобренные технологии генотипирования. Необходимо учитывать, что риск развития цервикального рака в течение жизни у скринируемой популяции женщин составляет менее 1% (1/130) и процент этого риска будет еще ниже в эпоху массовой и универсальной профилактической ВПЧ вакцинации. Сокращение количества заболеваний приведет к важным изменениям в современных скрининговых технологиях и системах наблюдения. Безусловно, необходимо ожидать, особенно на начальном этапе, серьезное сопротивление со стороны цитологов введению изменений в традиционный первичный скрининг цервикального рака. Однако, это только вопрос времени, пока цитология не уступит свои позиции прогрессивной молекулярной технологии. Я абсолютно уверен, что новые концепции скрининга цервикального рака окажутся наиболее эффективными для здоровья женщин во всем мире.

ВПЧ в 100 слайдах

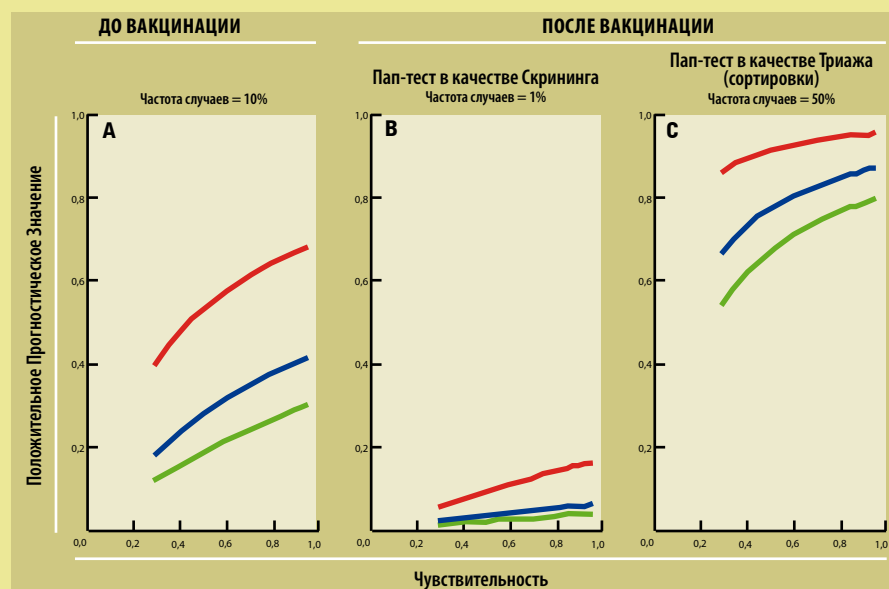
Eduardo L. Franco

McGill University, Монреаль, Канада.

На графике отражается совместное влияние изменений чувствительности, специфичности и частоты поражений к положительной прогностической ценности цитологии по Папаниколау. Три кривые на каждом графике представляют собой различные уровни чувствительности: красная - 95%, синяя - 85% и зеленая - 75%. Комбинации преобладания поражений отражают гипотетические условия скрининга с использованием цитологии по Папаниколау в различных ситуациях и после вакцинации. Преобладание цервикальных поражений любой степени у Западных популяций, не прошедших скрининг или входящих в группу риска, приблизительно 10% (График А). Процентный показатель поражений после проведения вакцинации может снизиться до 1% (График В). График, на котором отображается частота случаев, равная 50% (График С) отражает ситуацию в случае проведения триажа после первоначального положительного анализа на ВПЧ. По мере снижения частоты случаев поражений вследствие вакцинации, положительное прогностическое значение также снизится, даже при тех же условиях чувствительности и специфичности. Однако, ситуация может усложниться из-за потери чувствительности (изменение предполагаемых данных справа на лево на оси координат) и специфичности (изменение предполагаемых данных от красной кривой до зеленой). Как это видно на графике, цитология будет иметь максимальное положительное прогностическое значение, а значит максимальную клиническую эффективность, если уровень распространения

ОЖИДАЕМОЕ ВЛИЯНИЕ ВАКЦИНАЦИИ ОТ ВПЧ НА РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ПРОДУКТИВНОСТЬ ЦИТОЛОГИИ ПО ПАПАНИКОЛАУ

Частота обнаружения каких-либо аномалий при цитологии Папаниколау



поражений будет оставаться на высоком уровне, искусственно созданная ситуация, если женщинам сначала будет проводиться анализ на ДНК ВПЧ, а затем цитологический триаж. Стратегия, основанная на использовании анализа на выявление ВПЧ, как инструмент первичного скрининга цервикального рака имеет дополнительное преимущество, так как позволяет осуществлять контроль после вакцинации путем регистрации связи между регистрами скрининга и вакцинации. Таким

образом, данная стратегия является эффективной и экономной альтернативой для долгосрочного контроля профилактики среди вакцинированных женщин, одновременно представляя собой возможность скрининга цервикального рака среди всего населения. Подготовлено на основе: Franco EL, Cuzick J, Hildesheim A, de Sanjose S. Chapter 20: Issues in planning cervical cancer screening in the era of HPV vaccination. Vaccine 2006 Aug 21;24 Suppl 3:S171-7.

Скрининг цервикального рака в Канаде начался в Британской Колумбии в 1949 году. В течение первых десяти лет в лаборатории предоставлялись диагностические услуги, а также исследовались цитологические образцы пациенток, которые обращались в специализированные центры по венерическим заболеваниям или отбывали тюремное заключение. В 60-е годы была проведена кампания, в которой женщин убеждали обратиться к своим лечащим врачам и попросить взять у них мазок. С этого момента программа Британской Колумбии постоянно расширялась; ее деятельность до сих пор базируется на одной лаборатории провинции и продолжает оставаться самой эффективной в Канаде. При оценке чувствительности анализов, с учетом эффекта появления последующей патологии, был получен результат около 75%.¹

В других регионах Канады скрининг вводился постепенно, но пример Британской Колумбии способствовал расширению программ. В течение 60-х годов на уровне провинции и области было доказано существование связи между интенсивностью скрининга и уменьшением смертности от рака матки (при котором цервикальный рак является самым значимым компонентом).² Это наблюдение убедило комитет Walton в том, что скрининг был эффективным, а также в том, что необходимо совершенствовать программы и вводить скрининга каждые три года для женщин с нормальной цитологией.³

Полученные в лабораториях цитологии в Британской Колумбии и Торонто данные, стали очень полезными для оценки естественной истории предшествующих цервикальному раку поражений.^{1,4,5} Данные результаты показали, что большинство внутриэпителиальных цервикальных дисплазий (CIN) 1 и 2 степени регрессируют, также как и 50% или более CIN 3 степени. Таким образом, существует значительный риск проведения излишнего лечения, если CIN2 не отличается от CIN3, как это, к сожалению, и происходит в настоящее время с классификацией Bethesda.⁶

Сейчас повсеместно признано, что программы скрининга должны быть организованными. Первые два Национальных Комитета определили условия, которые должны быть выполнены для организации программы цервикального скрининга,^{3,7} которые позже были усилены.^{8,9} Несмотря на то, что все Национальные Комитеты советуют скрининг стрехголичными интервалами, как это проводилось в Рабочей группе Международного Агентства Исследования Рака (International Agency for Research on Cancer, IARC),¹⁰ недостаток организации во многих сферах Канады привел к сохранению ежегодного скрининга, хотя в Британской Колумбии в настоящее время он, как правило, проводится один раз в два года. Очевидно, что такая периодичность скрининга цервикального рака в США и Канаде влечет за собой чрезмерные за-

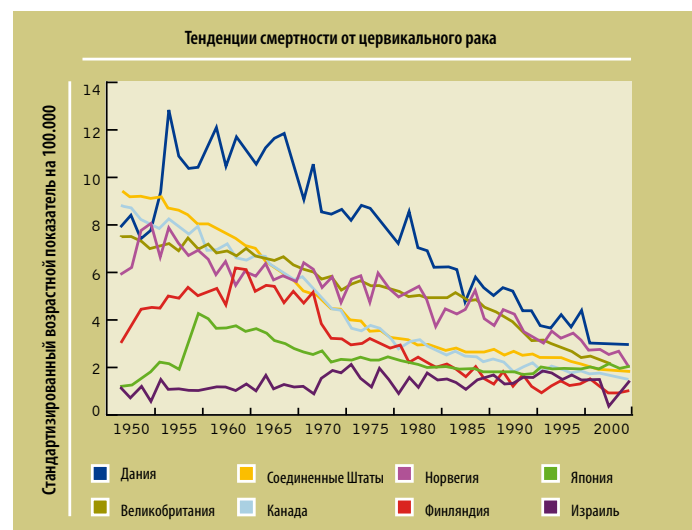
СКРИНИНГ ЦЕРВИКАЛЬНОГО РАКА И ПРЕДШЕСТВУЮЩИХ ЕМУ ПОРАЖЕНИЙ В КАНАДЕ

Anthony B Miller

Заслуженный Профессор, Кафедра Общественного здравоохранения, Университет Торонто, Онтарио, Канада.



траты. Несмотря на это, программа Канады достигла таких же хороших результатов, как и программы, разработанные в Финляндии и США, по сокращению смертности от цервикального рака (график) и более высоких результатов, чем Норвегия и Великобритания, пока эти страны не ввели организованный скрининг. Однако, показатель смертности перестал снижаться и процент женщин, которые приняли участие в программах скрининга за последние три года, стабильно составляет 73%, что оставляет возможность для улучшения.¹¹ Работа, которую ведет 'Инициативная группа скрининга' совместно с Канадской Ассоциацией по борьбе с раком (Canadian Partnership Against Cancer), говорит о будущем развитии и реорганизации программ на уровне провинций. Цитологический скрининг, которые завоевал такой успех, может быть заменен на ВПЧ-тест у женщин старшего возраста для того, чтобы сохранить более длительные временные интервалы между обследованиями. Как следствие, качество организации программ станет еще более важным для обеспечения проведения скрининга женщинам, входящим в группу риска. Маловероятно, что мы сможем отказаться от скрининга до тех пор, пока не появятся вакцины, эффективность которых будет 100% против вирусов всех онкогенных типов, и вакцинированные женщины сменят предыдущие поколения, входящие в группы риска цервикального рака. Таким образом, необходимость в организованных программах цервикального скрининга сохранится еще на несколько десятилетий.



ССЫЛКИ: 1. Boyes DA et al. A cohort study of cervical cancer screening in British Columbia. *Clinical Investigative Medicine* 1982; 5:1-29. 2. Miller AB et al. Mortality from Cancer of the Uterus in Canada and its Relationship to Screening for Cancer of the Cervix. *Int. J. Cancer* 1976; 17: 602-612. 3. Task Force appointed by the Conference of Deputy Ministers of Health, Cervical Cancer Screening Programmes. *Canadian Medical Association Journal* 1976; 114:1003-1033. 4. Yu SZ et al. Optimizing the age, number of tests, and test interval for cervical screening in Canada. *J. Epidemiol. & Commun. Hlth.* 1982; 36:1-10. 5. Holowaty P et al. The natural history of dysplasia of the uterine cervix. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:252-258. 6. Wright TC et al. 2006 Consensus Guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obst Gynecol* 2007, October; 346-355. 7. Walton et al. Cervical Cancer Screening Programmes: Summary of the 1982 Canadian Task Force Report. *CMA Journal* 1982; 127:581-589. 8. Hakama M et al. and Prorok, P.C. Evaluation of screening programmes for gynecological cancer. *Br. J. Cancer* 1985; 52:669-673. 9. Miller AB et al. Report of a National Workshop on Screening for Cancer of the Cervix. *Can Med Ass J* 1991; 145:1301-1325. 10. IARC Handbooks on Cancer Prevention, Vol 10, Cervix cancer screening. Lyon, IARC Press, 2005. 11. Health Canada. Progress report on Cancer Control in Canada. Centre for Chronic Disease Prevention and Control, 2004.

ПАРАДИГМА КАНАДЫ ПО ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ВПЧ И ПРОГРАММА В КВЕБЕКЕ

Введение

Канада, которая уже давно занимается разработкой стандартов для скрининга, в настоящее время оценивает и принимает комбинированный метод применения вакцин против ВПЧ со скринингом. Первая вакцина против ВПЧ была одобрена Федеральной организацией здравоохранения Health Canada 10 июля 2006 года для применения женщинам в возрасте от 9 до 26 лет. Канада имеет очень низкие показатели по случаям цервикального рака (7,7/100.000/год) и смертности от него (2,5/100.000/год). Все десять министерств здравоохранения разных провинций и три территориальных поддерживают бесплатные программы скрининга, которые они развивают, начиная от простых, ситуативно-обусловленных систем, до более сложных, организованных, с периодическим наблюдением. Однако, низкие показатели, достигнутые благодаря канадским программам скрининга, дошли до порога убывающей отдачи. Это связано с ограничениями охвата, доступности и относительно низкой чувствительностью цитологии.

Первичная профилактика имеет свои преимущества относительно вторичной профилактики

Школьные программы вакцинации продолжают быть эффективным способом для молодых девушек, обеспечивая введение всех необходимых доз вакцины. В 1998-99 годах 97,1% канадцев в возрасте от 7 до 14 лет были записаны в школы на полный день.¹ При проведении иммунизации, когда речь идет о школьных программах, достигается большой охват, при этом охват начальной школы относительно выше, чем институтов и/или средних школ. В рамках школьной программы вакцинации иммунизация может достичь население с низкими показателями скрининга цервикального рака или недостаточным наблюдением.

Вакцинация против ВПЧ будет иметь отсроченное влияние на снижение заболеваемости раком, поскольку должно пройти некоторое время, прежде чем можно будет предотвратить развитие предраковых поражений, связанных с ВПЧ и затем инвазивного рака. Однако, очень скоро можно будет оценить важное положительное влияние вакцинации на сокращение количества случаев наружных остроконечных кондилом (в случае использования четырехвалентной вакцины) и поражений низкой или высокой степени шейки матки и вульвы.

Данные положительные результаты приведут в свою очередь к сокращению спроса на скрининг и, со временем, к уменьшению экономических затрат и психологического воздействия, а также снижению числа неоднозначных диагнозов, кольпоскопий, биопсий, хирургических вмешательств и снижению побочных эффектов на фертильность.

Учитывая, что профилактические вакцины не имеют терапевтических свойств и не защищают от инфекций всеми генотипами ВПЧ, связанными с цервикальным раком, для обеспечения максимального профилактического воздействия на население программы скрининга и вакцинации должны дополнять друг друга.

Обязательство федерального правительства

Канадский Комитет по Иммунизации (Canadian Immunization Committee - CIC), который играет руководящую роль в вопросах иммунизации, еще в декабре 2005 года определил в качестве приоритетной задачи планирование программы вакцинации от ВПЧ. Аналитическая структура для развития программ иммунизации в Канаде была разработана при помощи таких учреждений, как Сеть профилактики и контроля цервикального рака (Cervical Cancer Prevention and Control Network), Коллегия врачей общей практики Канады (College of Family Physicians of Canada), Общество акушеров и гинекологов Канады (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada), Общество гинекологических онкологов Канады (Society of Gynecologic Oncologists of Canada), Департамент коренных народов и инуитов Министерства здравоохранения Канады (First Nations and Inuit Health Branch of Health Canada) и Генеральное управление биологии и генетики Министерства здравоохранения Канады (Biologics and Genetic Therapies Directorate of Health Canada). Федеральное правительство выделило 300 миллионов канадских долларов на закупку вакцин против ВПЧ в течение первых трех лет.

Равенство прав, этические и политические принципы

Учитывая социальное неравенство, существующее в вопросе доступности скрининга, цервикальный рак поражает в первую очередь женщин более низких социально экономических слоев. Высокая стоимость вакцины против ВПЧ требует серьезного планирования относительно программы вакцинации, которая будет финансироваться из государственного бюджета с целью пресечения социального неравенства, которое может возникнуть, если всему населению не будет дано право на бесплатную вакцинацию. Кроме того рекомендуется проведение «туровой» вакцинации, как дополнительной меры для предупреждения возможных ситуаций неравенства.

Тот факт, что генитальная инфекция ВПЧ является патологией, передаваемой половым путем, потенциально провоцирующей рак, ведет к возникновению ряда вопросов, таких, как: дилеммы этического характера, связанные с распространением низко моральных трактовок, таких, как одобрение промискуитета. Такое отношение совершенно не обосновано. Вирус гепатита В также может передаваться половым путем. Тем не менее, вакцина против этого вируса имеет широкое одобрение со стороны родителей в Канаде и не ассоциируется с нежелательными эффектами, связанными с рискованным типом поведения. И, наконец, вакцинация против ВПЧ будет добровольной в Канаде. Родители будут иметь право отказаться от программ вакцинации и это никак не отразится на посещении школы. Сейчас ведутся работы над программами наблюдения и оценки для дополнения программ вакцинации против ВПЧ, подобные тем, которые уже были приняты в других странах.

Программа вакцинации против ВПЧ в Квебеке

Комитет по Иммунизации Квебека (Committee on Immunization of Quebec - CIQ) недавно опубликовал рекомендации для Министерства здравоохранения и социальных услуг относительно профилактики инфекций ВПЧ при помощи вакцинации.





Marc Steben
Institut National de Santé Publique du Québec.
Канада.

Данные рекомендации включают ряд важных изменений, по сравнению с программами других провинций. Министерство должно быстро принимать решение, чтобы программа вакцинации против ВПЧ могла стартовать с сентября 2008 года.²

Цели

Краткосрочной и долгосрочной целью являются: профилактика предшествующих цервикальному раку поражений и инвазивного цервикального рака, соответственно.

Основные рекомендации

Профилактические вакцины полезны для женщин в возрасте от 9 до 26 лет, но учитывая их стоимость, приоритет будет отдаваться девушкам до начала половой жизни в рамках школьной программы вакцинации, благодаря чему можно будет обеспечить максимальный охват.

Профилактическая вакцинация и гибкие интервалы

CIQ рекомендует более длительные интервалы между дозами: применение первой дозы на четвертом году обучения в начальной школе (± 9 лет) вместе с используемой в настоящее время вакциной от гепатита В. Интервал между первыми двумя дозами будет составлять шесть месяцев. Введение третьей дозы предусмотрено на третьем курсе средней школы (± 13 лет) вместе с уже запланированной бустер дозой вакцины против Дифтерии/Коклюша/Столбняка (DPT).

«Туровая» вакцинация, 13-26 лет

Программа профилактической иммунизации девочек в возрасте 9 лет должна сопровождаться программой «туровой» вакцинации, которая заключается в введении трех доз за год, как это рекомендуют производители вакцин.

В программе «туровой» вакцинации приоритет отдается женщинам в возрасте от 13 до 26 лет годовыми когортами, в зависимости от предложенных ресурсов и девушек, посещающих школу. Вакцинация женщин в возрасте от 15 до 26 лет должна быть финансируемой, но не обязательно бесплатной.

Дополнительные необходимости программы

CIQ рекомендовал проведение оценочной программы, подготовку медицинского персонала, ознакомительную медицинскую кампанию, направленную на широкие слои населения и оценку лабораторных анализов, которые будут использованы при оценочной программе.

Влияние иммунизации на скрининг

Программа цервикального скрининга является базовым инструментом для оценки эффективности программы вакцинации. Учитывая, что программа иммунизации против ВПЧ типов 16 и 18 не уничтожит цервикальный рак, все женщины, не зависимо от того, вакцинированы они или нет, должны

продолжать проводить скрининг.

Ожидается, что вакцинация против ВПЧ отразится на проведении скрининга в результате предполагаемого снижения количества цитологий с аномальными результатами, что отрицательно повлияет на положительное прогностическое значение цервикальной цитологии. Возможно, будет необходимо включить в скрининг цервикального рака анализ на ВПЧ в качестве первичного инструмента с целью обеспечения более стоимости-эффективной стратегии профилактики, которая позволила бы одновременно оценить программу вакцинации.

Объяснение расширенного календаря вакцинации

Для снижения расходов, сохраняя при этом необходимый уровень защиты для женщин, CIQ рекомендует измененную вакцинацию. Это решение было основано на следующих иммунологических и оперативных положениях:

— Вакцины против ВПЧ высоко иммуногенны; количество титров вырабатываемых антител намного выше, чем при естественном иммунном ответе.

— Иммунологический ответ особенно высок у подростков 9-11 лет, при этом количество антител после введения двух доз вакцины выше, чем у 16-26 летних после введения всех трех доз.

— Как это было доказано на примере гепатита В, чем больше интервал между дозами, тем большее количество антител вырабатывается.

— Информации об альтернативных расписаниях вакцинации или количестве доз пока недостаточно.

— Иммунологический стимул индуцирует более высокое количество антител, чем то, которое получается после предписанной серии из трех иммунизаций. Этот факт был отмечен в случае с гепатитом В и ВПЧ. Учитывая, что необходимо достичь максимальной защиты как раз перед началом половой жизни, задержка администрации третьей дозы кажется оправданной в свете современных знаний.

В настоящее время, комбинированная вакцина из двух доз против гепатита А и В может быть совмещена с введением двух первых доз вакцины от ВПЧ, что должно улучшить ее принятие со стороны подростков, их родителей и сотрудников здравоохранения. Помимо более низкой стоимости, данный вариант имеет дополнительное преимущество, которое заключается в увеличении охвата девочек подростками. В 2007 году было начато клиническое испытание, основанное на введении двух доз вакцины от ВПЧ девочкам подросткам, результаты данного испытания будут учтены при внесении изменений, если таковые потребуются, еще до введения третьей дозы предложенной расширенной программы.



ССЫЛКИ: 1. <http://www.statcan.ca/anglais/freepub/81-229-XIB/0000081-229-XIB.pdf>. Prévention par la vaccination des maladies attribuables aux virus du papillome humain au Québec by the Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ), Direction risques biologiques, environnementaux et occupationnels, Institut national de santé publique du Québec, octobre 2007. 2. <http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/714PrevVaccinationPapillomeHumain.pdf>



Marc Brisson

Адъюнкт-профессор канадской кафедры исследования математических моделей и экономики здравоохранения по вопросам инфекционных заболеваний. Факультет Медицины, Université Laval, Канада.

СООТНОШЕНИЕ СТОИМОСТЬ/ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВПЧ ВАКЦИНАЦИИ В РАЗВИТЫХ СТРАНАХ: ОТ А ДО Я

Учитывая многообещающие результаты по безопасности и эффективности, полученные в результате рандомизированных контролируемых испытаний профилактических вакцин против ВПЧ и доступность новых моделей скрининга, директивные органы уже начали получать запросы о разработке рекомендаций и принятии решений относительно оптимальных стратегий с целью сокращения случаев инфекции ВПЧ и связанных с ней патологий. Необходимость в моделировании послужила основой для разработки и публикации многочисленных математических моделей, которые анализируют эффективность и соотношение стоимости и эффективности вакцинации и скрининга ВПЧ.¹⁻⁶ В настоящее время были опубликованы более 15 работ по моделированию ВПЧ вакцинации¹⁻⁶ и еще большее количество работ находится на этапе подготовки. Несмотря на то, что факт наличия результатов различных исследований моделей представляет большую пользу для доказательства истинности и надежности сделанных выводов, различия в типах моделей и методологий могут стать большим источником недоразумений (как для специалистов, так и для не специалистов) относительно того, как должны интерпретироваться и использоваться результаты.

ОБЩИЕ ПОНЯТИЯ АНАЛИЗА СТОИМОСТЬ/ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Почему необходимо оценивать соотношение стоимости/эффективности?

В настоящее время количество доступных медицинских вмешательств намного превышает возможности общества для их оплаты. В данных условиях анализ стоимость/эффективность является очень полезным, потому что дает аналитическую основу, где можно оценить целесообразность того или иного вмешательства, сравнив его с использованием других альтернатив с учетом тех же ограниченных ресурсов. Основная цель анализов соотношения стоимости и эффективности – дать ответ на следующие вопросы:

- 1) Имеет ли смысл осуществлять медицинское вмешательство или использовать альтернативы, требующие затрат таких же ресурсов?
- 2) Более конкретно: если принимается решение об осуществлении вмешательства, кому оно должно быть осуществлено, в каком возрасте и какая стратегия должна использоваться?

Почему необходимо развивать математические модели?

Коэффициенты соотношения стоимости и эффективности (CER) могут быть представлены следующим образом:

$$CER = \frac{\text{Стоимость вмешательства А} - \text{Стоимость вмешательства В}}{\text{Эффект от А} - \text{Эффект от В}} = \frac{\text{Стоимость нетто вмешательства}}{\text{Польза нетто для здоровья}}$$

Для ВПЧ вакцинации CER может быть представлен следующим образом:

$$CER = \frac{\text{Стоимость вакцинации} - \text{Расходы, сэкономленные на предотвращении заболеваний, вызванных ВПЧ}}{\text{Польза для здоровья при предотвращении заболеваний, связанных с ВПЧ}}$$

Анализ соотношения стоимости и эффективности может осуществляться с использованием эмпирического (основанного на клинических исследованиях) или модельного подхода. В большинстве случаев необходим модельный подход, так как большая часть клинически эффективных исследований разрабатываются для определения воздействия в первую очередь, а затем эффективности. В результате чего, очень часто они имеют ограниченный масштаб и длительность (например, количество, строгие критерии включения для пациентов и ограничения исследуемых сценариев). При помощи комбинирования результатов клинической эффективности с информацией, полученной из разных источников (демографический, биологический, эпидемиологический), модели могут затрагивать вопросы, оценка которых невозможна или неэтична в рамках клинического исследования. В случае с профилактическими вакцинами против ВПЧ, основная польза проявляется через средний или длительный промежуток времени, поэтому необходимы математические модели для проектирования влияния вакцинации за временным горизонтом клинических исследований.

Что представляют собой анализы соотношения стоимости и эффективности и показатели стоимостной эффективности?

Как уже было упомянуто, основной целью анализов соотношения стоимости и эффективности является сравнение медицинского и экономического влияния с целью идентификации тех вмешательств, которые будут максимально полезны для здоровья населения в контексте ограниченных ресурсов. Результаты анализов на соотношение стоимости и эффективности обычно представляют в виде коэффициента. Коэффициент стоимости и эффективности (CER) является единицей добавочных затрат при осуществлении единичного воздействия на здоровье путем вмешательства при сравнении с его альтернативой. В случае ВПЧ вакцинации

это будут добавочные затраты для оказания пользы для здоровья путем вакцинации по сравнению с отсутствием вакцинации.

Что касается анализа стоимость/эффективность в отношении вакцины против ВПЧ, элементы, включенные в затраты, уже включают стоимость вакцины, расходы на введение вакцины, посещение врачей, госпитализацию, скрининг и лечение патологии, вызванной ВПЧ. Польза для здоровья может быть измерена в виде числа предотвращенных случаев заболеваний, рака, смертей, продленных лет жизни и сохранённых лет жизни с учётом её качества (QALYs-Quality-Adjusted Life-Years). Самая частая единица измерения пользы для здоровья в анализе соотношения стоимости и эффективности – это полученные QALYs. Понятие QALY было разработано для объединения в одной единице пользы от сокращения смертности (как, например, избавление от страха и боли) и само сокращение смертности. QALYs (также известные, как полезные функции) колеблются от 0 (состояние=смерть) до 1 (отличное состояние здоровья). Применительно к ВПЧ вакцинации, полученные QALYs являются разницей накопленной в течение определенного периода времени между глобальными мировыми QALYs при наличии и отсутствии вакцинации.

ВАЖНЫЕ КОМПОНЕНТЫ СООТНОШЕНИЯ СТОИМОСТЬ/ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ ВПЧ ВАКЦИНАЦИИ

Дисконт

Люди обычно предпочитают сначала получать ту или иную пользу, и только потом платить за нее. Дисконт – это техника, которая используется в анализе стоимости и эффективности для учета этих временных предпочтений. Она заключается в постепенном сокращении стоимости и будущей пользы таким образом, что их важность становится меньше по мере их удаления во времени и/или по мере увеличения показателя дисконта. Существует ряд разногласий относительно того, какой дисконтный коэф-

фициент должен использоваться, и существуют ли различия между странами в коэффициентах, которые используются (дисконтные коэффициенты обычно колеблются от 3% до 5%). В случае лечения польза выражается немного позже после осуществления вмешательства, поэтому в большинстве случаев стоимость и эффективность этих вмешательств не зависят от методологических расхождений относительно дисконта. Несмотря на это, соотношение стоимости и эффективности профилактических программ очень чувствительно к дисконту из-за длительных периодов, в течение которых проявляется польза. Дисконт играет большую роль при оценке соотношения стоимости и эффективности ВПЧ вакцинации. Это связано с тем, что затраты на программу имеют место в момент введения вакцины, в то время, как польза может проявиться как через короткий промежуток времени (остроконечные кондиломы), так и через длительный (цервикальный рак).² Небольшое снижение коэффициента дисконта (с 5% до 3%) может привести к тому, что соотношение стоимости и эффективности стратегий ВПЧ вакцинации изменится от неприемлемого к выгодному. (см. График 1).

Анализ неточностей

Развитие моделей базируется на предположениях, которые обязательно влекут за собой неточности относительно выводов, которые можно сделать из результатов. В случае ВПЧ в частности очень важно количественно определить неточности из-за сложности естественного течения ВПЧ-инфекции (которая проходит многочисленные патологические этапы, которые зависят от типа ВПЧ, скрининга и лечения) и ограниченное количество доступных данных об инфекции по возрастным группам и специфическим типам ВПЧ. Кроме того, для некоторых параметров модели, таких как, степень прогрессирования рака, невозможно выполнить эмпирические исследования по этическим причинам. Несмотря на большое количество неточностей, связанных с параметрами типа специфичности и естественной истории, большинство моделирующих исследований ВПЧ подготовили прогнозы о влиянии ВПЧ вакцинации, используя только одну группу параметров. В этих исследованиях были разработаны только однонаправленные анализы чувствительности, которые являются очень ограниченными, потому что не учитывают общую неточность всех параметров естественной истории в момент их выполнения. Вторая недавно разработанная альтернатива была создана для идентификации и использования многочисленных хорошо подходящих групп параметров (которые в широком понимании могут считаться многочисленными моделями) с целью предоставления профессионалам, участвующим в принятии решений, серии

результатов, включающих неточности, связанные с естественной историей ВПЧ инфекции и связанных с ней заболеваний.

При рассмотрении различных исследований по типу стоимость/эффективность вакцинации (и скрининга) ВПЧ, необходимо убедиться, что выводы представлены четко и обусловлены изначально использованными оценками.

Тип модели

Массовая вакцинация может произвести сложные косвенные влияния, которые требуют моделирования инфекции и ее передачи (а не только естественного течения заболевания), поэтому тип используемой модели может быть очень важным (подробнее об этом вопросе см. Brisson и Edmunds). Хотя существует несколько типов моделей, которые используются для прогнозирования воздействия вакцинации, все они могут быть разделены на две основные категории: динамические и статические (главным образом, анализ решений или моделей когорты). Основная разница между этими двумя типами моделей заключается в том, что динамические модели охватывают косвенную защиту, которая является результатом иммунизации (эффекты коллективной иммунизации), в то время как статические модели ее не учитывают. Эффекты коллективной иммунизации зависят от степени, в которой вакцинация предотвращает передачу инфекции среди населения. Если иммунизируется только ограниченная часть населения (малый охват) или если вакцина характеризуется низкой степенью эффективности, эффекты коллективного иммунитета незначительны. При этих условиях статические и динамические модели дают сходные результаты. Статические модели также могут использоваться в качестве инструмента для оценки самого неблагоприятного сценария, когда коллективный иммунитет не продуцирует отрицательных эффектов. При других условиях должны использоваться динамические модели. Что касается ВПЧ вакцинации, статические модели должны использоваться только для исследования вопроса, будет ли экономически эффективно вакцинировать девочек (так как результаты будут консервативными). Другие вопросы, как, например,

увеличение соотношения стоимости и эффективности, связанное с вакцинацией мальчиков, оптимальные стратегии «туровой» вакцинации или оптимальные стратегии скрининга и вакцинации, должны быть рассмотрены только с использованием динамической модели, так как нелинейные эффекты вакцинации могут иметь значительное влияние на результаты/выводы.

СОВРЕМЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ТИПА СТОИМОСТЬ/ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВПЧ ВАКЦИНАЦИИ В РАЗВИТЫХ СТРАНАХ И ПРОВЕРКА ДОКАЗАТЕЛЬСТВ

Вакцинация девочек

Результаты, полученные в опубликованных исследованиях, настоятельно говорят о том, что вакцинация девочек подростков против ВПЧ является экономически эффективной, если длительность получаемой защиты превышает 30 лет или предусмотрено введение бустер дозы в том случае, если длительность действия вакцины ограничена (см. Таблицу). Тип используемой модели очень мало влияет на выводы относительно соотношения стоимости и эффективности вакцинации девочек. Однако, как и можно было ожидать, учитывая, что статистические модели (коhort) не включают эффекты коллективной иммунизации, получают менее привлекательные коэффициенты соотношения стоимости/эффективности, чем при динамических моделях. Также следует отметить, что большинство исследований говорят о том, что основная польза ВПЧ вакцинации будет заключена в предотвращении смертных случаев, вызванных цервикальным раком, и в меньшей степени она повлияет на сокращение медицинских затрат на скрининг и заболевания, вызванные ВПЧ (если предположить, что не будет внесено изменений в скрининг).

Вакцинация мальчиков, «туровая» вакцинация и вакцинация женщин

Данные, полученные на настоящий момент, говорят о том, что включение мальчиков в программу вакцинации не будет экономически эффективно, если процент охвата вакцинацией девочек будет высоким. Добавочная эффективность и стоимостная эффективность, связанные с вакцинацией мальчиков, при низком охвате

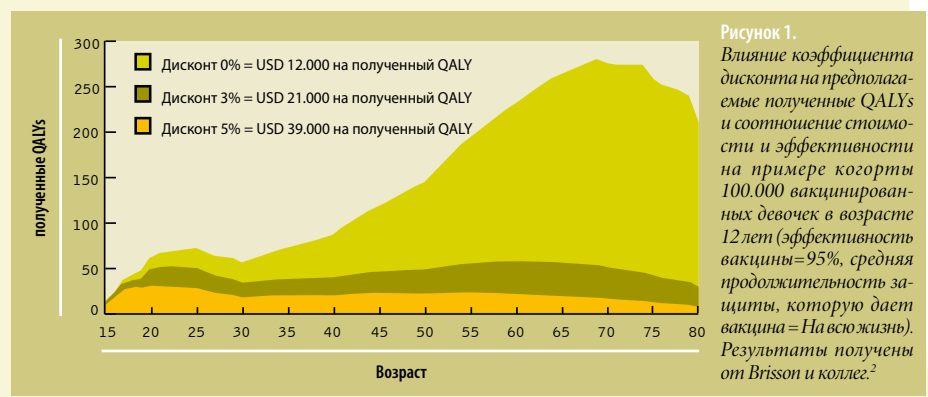


Рисунок 1. Влияние коэффициента дисконта на предполагаемые полученные QALYs и соотношение стоимости и эффективности на примере когорты 100.000 вакцинированных девочек в возрасте 12 лет (эффективность вакцины=95%, средняя продолжительность защиты, которую дает вакцина = На всю жизнь). Результаты получены от Brisson и коллег.²

($\leq 80\%$)³ различаются в зависимости от исследования. Доступные данные о соотношении стоимости и эффективности стратегий «туровой» вакцинации и вакцинации женщин старшего возраста еще более ограничены, поэтому необходимо провести дополнительные исследования этих стратегий, прежде чем принимать окончательное решение.

Вакцинация и скрининг ВПЧ

Очень мало исследований затронули вопрос о том, какая стратегия будет оптимальной стратегией вакцинации и скрининга с учетом соотношения стоимости и эффективности. Те исследования, которые рассматривали данный вопрос, говорят о том, что увеличение интервалов между обследованиями при комбинации скрининга с ВПЧ вакцинацией девочек, возможно, будет экономически эффективно.^{1,4,5} Однако, необходимо провести большую работу в этом направлении, так как в данных исследованиях не были использованы динамические модели и/или не были достаточно изучены возможные альтернативы скрининга, которые могут быть проведены совместно с вакцинацией.

Самые главные параметры

Все исследования приходят к выводу о том, что длительность эффективности вакцины является одним из важных параметров в момент определения экономической эффективности

ВПЧ вакцинации.¹⁻⁴ Другие важные параметры включают те, которые представляют естественное течение ВПЧ у женщин старшего возраста (например, количество инфицирования ВПЧ, а также прогресс и регресс заболеваний),⁵ а также степень и длительность естественного типоспецифического иммунитета после клиренса инфекции. Таким образом, усилия должны быть сосредоточены на лучшей квалификации естественного иммунитета после инфекции ВПЧ, а также эпидемиологии ВПЧ в группах старшего возраста. Кроме того большее количество исследований должно быть направлено на квантификацию степени снижения защиты после вакцинации, измеряя при этом снижение антител в рамках клинических исследований и/или длительность защиты, которую дает вакцина, на основе данных наблюдений.

ВЫВОД

Исследования с помощью моделирования позволили сделать четкие выводы относительно соотношения стоимости и эффективности ВПЧ вакцинации девочек и мальчиков. Результаты говорят о том, что учитывая расходы, связанные в настоящее время с вакцинацией, **вакцинация девочек, возможно, будет экономически эффективной, в том время, как вакцинация мальчиков, скорее всего, окажется менее экономически эффективной в тех странах, где могут быть**

достигнуты высокие показатели охвата девочек. Анализ стоимость/эффективность может служить мощным инструментом для принятия решений и выборе самого эффективного вмешательства в контексте ограниченных медицинских ресурсов. В будущем работа должна быть сосредоточена на повышении надежности моделей (то есть, улучшении их соответствия данным, включающим эффекты коллективного иммунитета и учет гетерогенности практик скрининга). Это позволит специалистам при разработке моделей исследовать ключевой вопрос, связанный с ВПЧ: Какие стратегии являются оптимальными стратегиями вакцинации против ВПЧ и скрининга для сокращения заболеваемости и смертности, связанных с ВПЧ, в контексте ограниченных ресурсов?

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Kulasingam S *et al.* A cost-effectiveness analysis of adding a human papillomavirus vaccine to the Australian National Cervical Cancer Screening Program. *Sex Health* 2007;4(3):165-75.
2. Brisson M *et al.* The potential cost-effectiveness of prophylactic human papillomavirus vaccines in Canada. *Vaccine* 2007; 25:5399-408.
3. Elbasha EH *et al.* Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. *Emerg Infect Dis* 2007; 13:28-41.
4. Taira AV *et al.* Evaluating human papillomavirus vaccination programs. *Emerg Infect Dis* 2004;10:1915-23.
5. Goldie SJ *et al.* Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:604-15.
6. Sanders GD *et al.* Cost-effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus. *Emerg Infect Dis* 2003;9:37-48.

ИССЛЕДОВАНИЯ ЭКОНОМИЧЕСКОГО ЭФФЕКТИВНОСТИ ВПЧ ВАКЦИНАЦИИ В РАЗВИТЫХ СТРАНАХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭКОНОМИЧЕСКОГО ЭФФЕКТИВНОСТИ НА ПОЛУЧЕННЫЙ QALY, КАК ОСНОВНОГО ПОКАЗАТЕЛЯ

	Sanders et al. 2003	Goldie et al. 2004	Taira et al. 2004	Elbasha et al. 2007	Brisson et al. 2007	Kulasingam et al. 2007	
Модель	Статическая	Статическая	Гибридная ^a	Динамическая	Статическая	Статическая	
Типы ВПЧ	16,18	16,18	16,18	6,11,16,18	6,11,16,18	16,18	
Показатель	Стоимость на полученный QALY	Стоимость на полученный QALY	Стоимость на полученный QALY	Стоимость на полученный QALY	Стоимость на полученный QALY	Стоимость на полученный QALY	
Охват	Нет данных	Нет данных	70%	70%	Нет данных	80%	
Эффективность вакцины	75% от всех типов ВПЧ	90%	90%	90%	95%	100%	
Стоимость вакцинации	US\$ 300 Бустер = \$100	US\$ 377	US\$ 300 Бустер = \$100	US\$ 360	CAN\$ 400 Бустер = \$133	AUS\$ 381 Бустер = \$146	
Коэффициент дисконта	3%	3%	3%	3%	3%	3%	
Неточные анализы							
Естественное течение	Односторонняя	Односторонняя	Нет	Нет	Многопараметрическая	Нет	
Характеристики вакцины	Односторонние	Односторонние	Односторонние	Односторонние	Односторонние	Односторонние	
Экономические параметры	Односторонние	Односторонние	Односторонние	Односторонние	Многопараметрические	Односторонние	
Стоимость на полученный QALY^a							
	\$ США	\$ США	\$ США	\$ США	\$ Канада	\$ Австралия	
Вакцинация девочек	Действия вакцины=10 лет	-	-	Доминирующая [†]	> 200.000	53.000	
	Действия вакцины=30 лет	-	-	-	64.584 (26.247-95.981)	-	
	Действия вакцины=Всю жизнь	-	24.000	-	3.000	21.000 (11.000-33.000)	19.000
	Бустер	23.000 [‡]	-	15.000 [§]	-	36.981 (21.036-59.209) [§]	25.000
Дополнительное влияние вакцинации мальчиков	-	-	442.000	Доминирующая	-	34.000	
Дополнительное влияние «туровой» вакцинации женщин	-	-	-	42.000 (до 24-лет)	-	46.000 (до 14-лет) 79.000 (до 26-лет)	

Таблица.

a. Гибридная модель – это комбинация когортной и динамической моделей и поэтому может отражать эффекты коллективного иммунитета.

‡. Бустер дозы используют каждые 10 лет для поддержания максимальной защиты.

§. Используется одна бустер доза в 22 года.

†. Доминирующая: Менее эффективное и более дорогое вмешательство для обоих полов.

‡. Бустер дает защиту на всю жизнь.

QALY: Сохраненные годы жизни с учетом ее качества (Quality-adjusted life years)

24 МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ И МЕДИЦИНСКИЙ СЕМИНАР О ВПЧ. ПЕКИН, КИТАЙ

Ann N. Burchell. McGill University, Монреаль, Канада.

В ноябре 2007 года в Пекине прошла 24 Международная Конференция, посвященная ВПЧ, организованная Ассоциацией врачей Китая. Данная конференция вызвала живой интерес среди присутствующих, так как, возможно, Пекин – одно из самых экзотических мест, где когда-либо проводилась конференция, а также место проведения Олимпийских Игр 2008 года. Эта памятная конференция имела весомую научную поддержку, которую внесли пять основных докладчиков, 242 устных выступления и 439 стендовых докладов. Кроме краткого обзора всех исследований, представленных на конгрессе, в этой статье будут кратко рассмотрены некоторые темы, которые часто затрагивались на конференции.

Многие выступления стали доказательством взрыва научной активности, которая возникла по мере того, как страны всего мира начали оценивать потенциальный эффект от вакцинации. Были представлены результаты исследований о распространенности типов ВПЧ, которые вызвали живой интерес, особенно по тем регионам, данные по которым были ограничены. Эти исследования имеют большое значение, потому что они определяют базовые данные перед началом применения вакцины. Следует отметить, что результаты некоторых исследований, проведенных в Китае и других азиатских странах, указали на существование значительной неоднородности, а также на очаги с высоким уровнем заболеваемости, что вызвало особое беспокойство.

Также были представлены международные исследования и данные о связи ВПЧ типов с цервикальным раком, другими типами аногенитального и не аногенитального рака, которые доказывают преобладающее

присутствие типов -16 и -18, не зависимо от географических факторов и времени.

Были представлены актуализированные результаты III фазы исследований двух и четырех валентной вакцин, которые доказали очевидный рост их эффективности по профилактике инфекции и цервикальных поражений. Также, следует отметить, что присутствующие с энтузиазмом отнеслись к новым возможностям вакцин следующего поколения, вакцин, основанных на L2 и терапевтических вакцин. Было представлено большое количество математических моделей, анализирующих потенциальный эффект и соотношение стоимости и эффективности вакцинации, также был отмечен растущий профессионализм в использовании данных техник. Другие выступающие вновь затронули вопрос о препятствиях и содействии внедрения вакцины.

Было представлено несколько интересных новых и текущих когортных исследований о естественном течении инфекции ВПЧ у женщин и мужчин, охватывающих период от момента передачи инфекции ВПЧ до сероконверсии, клиренса по отношению к персистенции, а также развития и рецидива поражений. Некоторые из этих презентаций обратили внимание на роль коинфекции, то есть несколькими типами ВПЧ или другими инфекциями, среди которых особое место занимает вирус иммунодефицита человека (ВИЧ). Также были представлены новые разработки по генетической чувствительности реципиента и возможной роли врожденного иммунитета.

Что касается фундаментальной науки, то были сделаны несколько презентаций, которые подытожили состояние ведущихся в

настоящее время исследований в лабораторных условиях на примере животных и тканей, для понимания вопросов процесса инфицирования и репликации вируса, воздействия на клеточный цикл и патогенез. В будущем данная работа будет влиять на исследования по применению локальных бактерицидных или антивирусных средств.

Улучшение технологий скрининга и диагностики, как с использованием новых технологий, а также лучшего использования уже существующих стали ключевыми темами встречи. Несколько исследований подтвердили полезность использования анализа на ДНК ВПЧ вместе с цитологией или отдельно. Некоторые выступающие обратили внимание на возможную необходимость внесения изменений в стратегию при проведении скрининга среди вакцинированного населения. Также были представлены материалы по краткосрочному и долгосрочному лечению поражений, связанных с ВПЧ после их обнаружения.

Организаторы конгресса и все докладчики достойны наших поздравлений за организацию такой разнообразной и тщательно подготовленной программы. Общее доминирующее чувство после завершения конгресса выражалось в оптимизме по поводу многообещающих исследовательских достижений в области ВПЧ, которые будут представлены на следующей Конференции по ВПЧ, которая пройдет в Швеции в городе Мальмё с 8 по 14 мая 2009 года.



ПАНЕГИРИК: BERNARD DUVAL

На финальном этапе подготовки данного номера HPV Today, мы узнали о смерти нашего уважаемого коллеги Bernard Duval,

одного из ведущих исследователей в области вакцинологии в Канаде. Bernard был одним из главных ученых Национального института здравоохранения Канады (Institut National de Santé Publique) и Профессором Университета Лавала (Laval University) в городе Квебек. Также он являлся ключевой фигурой нашей исследовательской группы по ВПЧ, финансируемой федеральными ресурсами (см. раздел секции 'Текущие исследования' этого номера). Bernard внес многочисленный вклад в качестве

ответственного за формулирование политики здравоохранения и выдающегося члена национальных и международных консультационных комитетов по вопросам иммунизации. Его последним достижением была инновационная программа иммунизации против ВПЧ Квебека (см. статью Marc Steben о парадигме для ВПЧ вакцинации в Канаде, опубликованную в данном номере).

Bernard обычно с гордостью говорил о том, что после того, как он посвятил большую часть своей профессиональной жизни профилактике инфекционных заболеваний, ВПЧ вакцинация была для него последней задачей перед уходом на пенсию. Он был очень воодушевлен мыслью

"Я принадлежу к числу тех людей, которые видят в науке огромную красоту. Научный работник в лаборатории – это не просто специалист, он еще и ребенок, наблюдающий за природными явлениями, которые вызывают не меньшее восхищение, чем волшебные сказки." Marie Curie (1867 - 1934)

о том, чтобы продолжать работу над контролем цервикального рака. Вышеприведенная цитата Госпожи Curie прекрасно отражает дух, с которым Bernard относился к своей последней научной битве. Его энергичная и открытая манера работы передавалась другим, и заставляла всех нас поверить в то, что сложности, с которыми мы сталкивались – легко преодолимы, если мы будем работать как междисциплинарная команда на благо науки и общественного здравоохранения.

Наследие Bernard останется с нами навсегда.

Eduardo L. Franco
McGill University, Монреаль, Канада.

ВПЧ В СКРИНИНГЕ И ТРИАЖ (СОРТИРОВКА)

КАНАДСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ В ОБЛАСТИ СКРИНИНГА ЦЕРВИКАЛЬНОГО РАКА (CCCaST)

Marie-Helene Mayrand и Eduardo L. Franco. McGill University, Монреаль, Канада.



Канадское исследование в области скрининга цервикального рака (CCCaST) – это контролируемое рандомизированное современное исследование (RCT), которое сравнивает анализ на ДНК ВПЧ и цитологию Папаниколау в первичном скрининге цервикального рака и предраковых поражений высокой степени у женщин в возрасте от 30 до 69 лет.¹ С октября 2002 года до октября 2004 года для исследования были привлечены женщины, которые проходили внеплановый скрининг шейки матки в 30 медицинских консультациях Монреаля (провинция Квебек) и в Saint John's (провинция Ньюфаундленд). Исключающими критериями являлись: (i) нахождение под наблюдением в настоящее время по причине наличия цервикального поражения, (ii) отсутствие шейки матки, (iii) беременность, (iv) предшествующие заболевания цервикальным раком, (v) анализ Папаниколау, выполненный в течение прошлого года или (vi) невозможность дать согласие на участие в исследовании. Со стороны всех участниц исследования было получено письменное согласие. Информация о социодемографических параметрах и факторах риска была получена из анкет, которые самостоятельно заполнили участницы.

10.154 женщины были случайным образом разделены 1:1 на две группы: группа, в которой скрининг проводился с использованием теста по Папаниколау (обычная цитология), и группа, в которой скрининг проводился путем осуществления теста на ВПЧ (Гибридный Захват 2 - Hybrid Capture[®] 2 - HC2, Qiagen Gaithersburg, Inc., MD, USA - ранее Digene Corp.) для определения 13 онкогенных типов ВПЧ. Оба анализа были включены в две группы, но очередность, в которой они проводились, была разной. В группе с тестом Папаниколау сначала был проведен Пап-тест (основной тест), а затем анализ на ДНК ВПЧ (второстепенный тест), в то время как в группе скрининга с анализом на ВПЧ, был выполнен анализ на ВПЧ (основной тест), а затем – Пап-тест (второстепенный тест). Такая схема позволяет оценить эффективность обоих анализов, в отличие от схемы, если бы они проводились отдельно, одновременно гарантирует для всех женщин, включенных в исследование, доступ к анализу, который считается первичным в скрининге цервикального рака, - Пап-тесту. А также позволяет оценить эффективность двух анализов при их комбинированном использовании и любое смещение в результатах в зависимости от очередности взятия проб.

Женщинам с аномальными результатами Пап-теста (ASCUS или большая степень) или положительным ВПЧ-тестом (точка отсечки 1 RLU, 1 pg/ml ДНК ВПЧ) была проведена кольпоскопия в момент их включения в исследование.

Протокол кольпоскопии включал: (i) эктоцервикальную биопсию всех цервикальных участков с аномальным аспектом, (ii) как минимум одну эктоцервикальную биопсию нормальных участков (для снижения риска внутриэпителиальной неоплазии (CIN), которая могла остаться незамеченной или быть спутанной с метаплазией) и гистопатологический анализ, а также (iii) эндоцервикальный кюретаж. Кольпоскопия была выполнена вслепую без знания результатов скринингового теста. Рандомизированная клинически стратифицированная 10-20% выборка женщин, которые имели отрицательные результаты теста, также подверглась кольпоскопии с целью корректировки верификационных искажений. Женщины с нормальными результатами анализов, которые не были выбраны для проведения кольпоскопии, были приглашены на повторный скрининг через 12-18 месяцев после первого посещения, при этом были сохранены разделения на две группы скрининга. Женщины, которым был проведен кольпоскопический анализ, и не были обнаружено CIN2, CIN3 или рак, также были приглашены на второй цикл анализов скрининга через 12-18 месяцев после проведения последней кольпоскопии. Все случаи были определены с консервативной точки зрения и включали: случаи CIN 2/3, аденокарциномы in situ или цервикального рака, которые были подтверждены гистологически на эксцизион-

ном образце или подтвержденной биопсии в случае использования аблационного лечения. Чувствительность ВПЧ-теста была существенно выше (94,6%; доверительный интервал (CI) 95%: 84,2-100), чем чувствительность Пап-теста (55,4%; CI 95%: 33,6-77,2), в то время как специфичность была немного ниже (Пап: 96,8%; CI 95%: 96,3-97,3; ВПЧ: 94,1%; CI 95%: 93,4-94,8; см. таблицу).²

Также мы смоделировали эффект выбранных факторов на чувствительность и специфичность цитологии по Папаниколау и ДНК ВПЧ-теста. Самым важным прогностическим фактором эффективности теста по Папаниколау являлась лаборатория, в том время, как этот показатель практически не влиял на эффективность ВПЧ-теста. Женщины старше 40 лет, которые в течение последнего года не меняли половых партнеров, казалось, были идеальными кандидатурами для первичного скрининга с использованием анализа на ВПЧ. В этой группе женщин чувствительность ВПЧ-теста была на 33% выше, чем теста по Папаниколау (93,3% относительно 59,8%), при этом специфичность была практически одинаковой (96,8% относительно 97,2%).

Результаты исследования CCCaST подтвердили открытия, сделанные в исследованиях разделения образцов, которые доказали, что ВПЧ-тест значительно чувствительнее Пап-теста, но его специфичность немного ниже. Так как речь идет о РКИ, это исследование дает высококачественные доказательства для политики здравоохранения и определения профессиональных протоколов. CCCaST финансировался Исследовательским институтом Здравоохранения Канады (Canadian Institutes of Health Research).

ОБЪЕДИНЕННЫЕ ПО КОГОРТАМ ПОКАЗАТЕЛИ ЭФФЕКТИВНОСТИ¹ ТЕСТОВ ПО ПАПАНИКОЛАУ И ДНК ВПЧ-ТЕСТОВ ДЛЯ ОБНАРУЖЕНИЯ ПОРАЖЕНИЙ CIN2-3 В ИССЛЕДОВАНИИ CCCaST

Показатели скрининга	Стратегии скрининга и определения положительного теста для направления на кольпоскопию						
	Только Пап-тест		Только ВПЧ-тест		Пап-тест, после которого проводится триаж (сортировка) с использованием ВПЧ-теста (все цитологии ASCUS направляются на триаж с ВПЧ ≥ 1 pg/ml)	ВПЧ-тест, после которого проводится триаж с использованием Пап-теста (при любых значениях ВПЧ ≥ 1 pg/ml направляются на триаж с Пап ≥ ASCUS)	Одновременное проведение обоих анализов (Пап ≥ ASCUS или ≥ ASCUS ≥ LSIL VPH ≥ 1 pg/ml)
	≥ASC-US	≥LSIL	≥1,0 pg/ml	≥2,0 pg/ml			
Чувствительность (%)	56,4	42,2	97,4	81,1	53,8	53,8	100
Специфичность (%)	97,3	99,1	94,3	95,5	98,7	99,1	92,5
Положительное прогностическое значение (%)	8,5	17,5	7	9,1	14,9	21,4	5,5
Отрицательное прогностическое значение (%)	99,8	99,7	100	99,9	99,8	99,8	100
Необходимы дополнительные анализы (%) ²	0	0	0	0	1,9	6,1	100
Направление на кольпоскопию (%)	2,9	1	6,1	4,8	1,6	1,1	7,9

1. Оценочные данные, скорректированные с учетом контрольной погрешности и использованием случаев, расцененных с консервативной точки зрения. 2. Кроме анализов, использованных для первичного скрининга у всех женщин. ASCUS: атипичные сквамозные клетки неопределенного значения. LSIL: сквамозные внутриэпителиальные поражения низкой степени.

ТЕКУЩЕЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Eduardo Franco, François Coutlée, Alex Ferenczy, Bernard Duval, Greg Matlashewski, Michel Roger, Jacques Archambault, Sam Ratnam, Paul Brassard, Zeev Rosberger

Канадцы любят говорить о географии, но избегают разговоров об истории. Большие расстояния между крупными городами и неожиданные снежные заносы осложняют авиа перелеты в Канаде. Однако, в области продуктивного сотрудничества по исследованию проблем ВПЧ нет недостатка. Некоторые из этих исследований расширяют свои границы до Латинской Америки и Азии. Богатая история такого сотрудничества достойна того, чтобы о ней рассказали.

Со времен новаторской работы Alex Meisels и его команды в Квебеке, канадские ученые, которые проводили исследования в области ВПЧ, также оставляли свой след. Первые работы, сделанные Alex Ferenczy в Монреале, воодушевили на появление многих совместных работ, которые основывались на выполнении гистопатологий и цитопатологий высокого качества для многочисленных исследований по молекулярной эпидемиологии ВПЧ в рамках исследований скрининга и цервикального онкогенеза. Другим краеугольным камнем таких совместных работ стало учреждение всемирно известной лаборатории по диагностике ВПЧ, которую основал François Coutlée. Работы по молекулярной биологии, которые вели Greg Matlashewski, Michel Roger и Jacques Archambault, внесли новое видение в возможности изучения взаимодействий между ВПЧ и носителем (в Монреале). Это сотрудничество способствовало развитию следующих работ: когортного исследования McGill-Concordia, исследования Биомаркеров риска цервикального рака (исследование типа «случай-контроль»), когортного исследования НИТСН (Инфицирование и Передача ВПЧ среди гетеросексуальных пар), когортного исследования инуитов и исследования HIPVIRG (когортное исследование ВПЧ у зараженных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) мужчин в Монреале). В Ньюфаундленд Sam Ratnam в сотрудничестве с Alex Ferenczy и Eduardo Franco, провели исследование по вопросу анализа на ВПЧ в первичном скрининге. Этот успешный проект стал предвестником Канадского исследования по вопросам скрининга цервикального рака (Canadian Cervical Cancer Screening Trial - CCCaST), которое, в свою очередь, воодушевило на новое Исследование скрининга ВПЧ

в Британской Колумбии (British Columbia HPV Screening Study - HPV-Focal), которое возглавил Andrew Coldman и его сотрудники из Ванкувера, и над которым до сих пор продолжается работа.

С наступлением эпохи вакцины против ВПЧ возникли новые многопрофильные ассоциации. Franco и Coutlée в сотрудничестве с группой коллег из разных регионов Канады, основали Рабочую группу, которая занимается вопросами Инфекции ВПЧ и Связанными с данным вирусом заболеваниями (Team in HPV Infection and Associated Diseases). Группа развивает два направления исследования и подготовки, которые дополняют друг друга и имеют общие ресурсы: I) Исследование по вопросам Здоровья населения и Профилактики и II) Биология и Прикладное исследование. Основные цели этой исследовательской программы заключаются в формировании новых знаний по следующим темам: (i) каким образом ВПЧ приводит к неопластическим заболеваниям ткани-мишени, (ii) какие факторы носителя и вируса влияют на патогенность и прогрессирование поражения, (iii) как можно улучшить использование технологий для профилактики ВПЧ -инфекции и вызванных вирусом заболеваний и (iv) как можно свести к минимуму возможный ущерб и затраты для общества, связанные с изменениями технологий здравоохранения после принятия альтернативного скрининга, основанного на обнаружении ДНК ВПЧ.

Ведущие группы исследовательских сообществ, существующих в Канаде, активно развивают академическое сотрудничество с промышленностью. Bernard Duval, Marc Steben (см. статью в данном номере), Patricia Goggin и другие канадские ученые поддерживают тесное сотрудничество по вопросам внедрения вакцинации против ВПЧ, укрепления здоровья населения, в также принятия и оценки вакцины в городах Монреале, Квебек. Marc Brisson в городе Квебек сделал важнейший вклад в экономику здравоохранения по вопросу вакцинации против ВПЧ (подробнее см. его статью в этом номере). В Гамильтоне и Торонто John Sellors, Jim Mahony, Alice Lytwyn, Laurie Elit, Irving Salit и их коллеги провели исследования, связанные с анализом на ВПЧ и новыми стратегиями ведения цервикаль-

ных и анальных поражений. В Британской Колумбии Gina Ogilvie, Tom Ehlen (см. Статью клинический случай в данном номере), Simon Dobson и другие провели ряд исследований, касающихся анализа на ВПЧ, санитарного просвещения и вакцинологии.

Franco включил Монреаль в когортное исследование Ludwig-McGill, одно из самых продуктивных исследований по молекулярной эпидемиологии ВПЧ. Это исследование, соуправляемое Luisa Villa в Бразилии, является примером успешного международного сотрудничества, которое послужило основой для многочисленных новых исследований по ВПЧ. Другое исследование, финансируемое РАТН, помогло Ghislain Lugoma, работающему сейчас в Эдмонтоне, разработать исследование о визуальном осмотре, ВПЧ и Пап-тесте в Республике Конго. Lugoma работал над данным исследованием вместе с Franco при финансовой поддержке для пост докторантуры со стороны Международного агентства исследования рака (IARC). Аналогичное сотрудничество возникло в Индии между Sam Ratnam и John Sellors.

Вышеперечисленные случаи являются примером совместных исследований, проводимых в Канаде по вопросам ВПЧ. Богатая канадская традиция по научно-обоснованному подходу (см. статью Miller в данном номере) содействовало укреплению такого сотрудничества, нацеленного на общественное здравоохранение. Профессиональные сообщества сыграли важную роль в Канаде, и многие личности содействовали развитию исследований по вопросам ВПЧ и улучшению клинической практики. Не многие страны мира могут сослаться на столь многочисленные примеры совместной работы и сотрудничества по ВПЧ между исследовательскими центрами, как это можно увидеть в Канаде.

Поэтому Канада – это идеальное место для исследовательских сообществ и профессионалов, работающих в сфере ВПЧ во время 26 Международного Конгресса по вопросам Вируса Папилломы, который пройдет в Монреале в июле 2010 года. Следует уточнить, что мероприятие пройдет летом!



КЛЮЧЕВЫЕ ПУБЛИКАЦИИ

РОДИТЕЛИ ВЫСТУПАЮТ ЗА ТО, ЧТОБЫ ИХ ДОЧЕРИ БЫЛИ ВАКЦИНИРОВАНЫ ПРОТИВ ВПЧ

Ogilvie GS, Remple VP, Marra F, McNeil SA, Naus M, Pielak KL, Ehlen TG, Dobson SR, Money DM, Patrick DM. CMAJ. 2007 Dec 4;177(12):1506-12.

Существует некоторое беспокойство по поводу того, как будет воспринята вакцина против ВПЧ родителями. Данное исследование провело изучение отношения канадских родителей к ВПЧ вакцинации и оценило положительные факторы, касающиеся отношения родителей к вакцинации своих дочерей. В рамках школьной программы ВПЧ вакцинации, финансируемой из бюджетных фондов, были проведены опросы и анкетирование родителей девочек в возрасте от 8 до 18 лет из разных регионов Канады. Более 70% из 1.350 опрошенных ответили, что выступают за вакцинацию своих дочерей. Родители, относящиеся в целом положительно к вакцинации, которые воспринимали субъективность нормы, имели в 10 раз большую вероятность одобрения вакцинации, чем другие родители. Те родители, которые считали, что вакцинация практически не повлияет на сексуальное поведение, также имели большую вероятность выразить положительное отношение к вакцинации. Оценка риска цервикального рака на примере кого-то из знакомых, также служит фактором, способствующим принятию вакцины.



ОТЧЕТ О ПАН-КАНАДСКОМ ФОРУМЕ 2003 ПО ВОПРОСАМ ПРОФИЛАКТИКИ И КОНТРОЛЯ ЦЕРВИКАЛЬНОГО РАКА

Stuart G, Taylor G, Bancej CM, Beaulac J, Colgan T, Franco EL, Kropp RY, Lotocki R, Mai V, McLachlin CM, Onysko J, Martin RE, Elit L, Guijon F, Mann J, Ogilvie G, Romanowski B, Tromp M; Общество онкогинекологов Канады (Society of Gynecologic Oncologists of Canada); Сеть профилактики цервикального рака в Канаде (Cervical Cancer Prevention Network of Canada); Координационный офис Канады по вопросам оценки технологий здравоохранения (Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment). J Obstet Gynaecol Can. 2004 Nov;26(11):1004-28.

В данном отчете объединены основные выводы экспертов по управлению программами, клинической практике, эпидемиологии, общественному здравоохранению, экономике и здоровью женщин, представленные 48 организациями. До проведения форума в Оттаве (Канада) 21 и 22 ноября 2003 года, 254 зарегистрированных лиц провели меморандумы через дискуссионный форум в Интернет, после чего разработали научно-обоснованные рекомендации по вопросам скрининга цервикального рака, просвещения по ВПЧ, анализов на ВПЧ и жидкостной цитологии. Несмотря на расхождения во мнениях, форум достиг консенсуса и сформулировал 15 рекомендаций для различных сфер, которые занимают ведущую роль в укреплении здоровья в контексте ВПЧ, внедрении и оценке новых технологий цервикального скрининга, а также новых областей исследования.

ОЦЕНКА НЕОБХОДИМОГО КОЛИЧЕСТВА ВАКЦИНИРОВАННЫХ ЖЕНЩИН ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ И СМЕРТНОСТИ, ВЫЗВАННЫХ ВПЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Brisson M, Van de Velde N, De Wals P, Boily MC. CMAJ. 2007 Aug 28;177(5):464-8.

Большинство анализов соотношения стоимости и эффективности ВПЧ вакцинации основываются на количестве сохраненных лет жизни с учётом её качества (QALYs) относительно дополнительных затрат для системы здравоохранения, связанных с осуществлением вмешательства. Авторы данной статьи разработали когортную модель естественной истории инфекции ВПЧ для оценки необходимого числа вакцинированных женщин (NNV), которое позволило бы предупредить заболевания и смертность, вызванные ВПЧ в течение жизненного периода 12-летних девочек. Если предположить, что вакцинация дает защиту в течение всей жизни и её эффективность составляет 95%, NNV для предупреждения одного случая остроконечной кондиломы составил 8 и 324 – для предупреждения одного случая цервикального рака. Предполагая, что прогрессивный бустер вакцины в течение каждого года составляет 3%, NNV увеличиваются до 14 и 9.080, соответственно. Бустер доза сокращает второе число NNV до 480. Такой прогноз говорит о том, что ВПЧ вакцинация может значительно сократить количество случаев остроконечных кондилом, внутриэпителиальных цервикальных неоплазий и цервикального рака, хотя польза будет зависеть от длительности защиты.

HLA-ПОЛИМОРФИЗМ И ЦЕРВИКАЛЬНАЯ ИНФЕКЦИЯ ВПЧ В ГРУППЕ СТУДЕНТОВ УНИВЕРСИТЕТА МОНРЕАЛЯ

Mahmud SM, Robinson K, Richardson H, Tellier PP, Ferenczy AS, Roger M, Coutlee F, Franco EL. J Infect Dis. 2007 Jul 1;196(1):82-90.

Только у очень небольшого количества женщин, инфицированных ВПЧ, развивается цервикальный рак. Полиморфизмы, присутствующие в человеческих лейкоцитарных антигенах (HLA), связывают с риском цервикального рака, однако, пока нет достаточной информации о том, какую роль они играют в приобретении и персистенции ВПЧ инфекции. Авторы этой статьи взяли за основу данные когортного исследования цервикальных инфекций для определения роли пяти аллелей HLA (B*07, DQB1*03, DQB1*0602, DRB1*13 и DRB1*1501) относительно риска положительного результата и персистенции ВПЧ у 524 студенток университета Монреаля. HLA DRB1*13 был связан с увеличением риска инфекций ВПЧ в целом и в частности ВПЧ-16 с относительным риском 1,7-2,0. HLA DQB1*03 связаны с меньшим риском инфекций ВПЧ. Ни один из аллелей не отвечал за риск персистенции ВПЧ.

АНАЛИЗ НА ВПЧ, КАК САМОСТОЯТЕЛЬНЫЙ СКРИНИНГОВЫЙ ТЕСТ, – ДЕЗИНФОРМИРУЮЩИЙ ПОДХОД

Tom Ehlen

Клиника Ванкувера и Научный центр здравоохранения (Vancouver Hospital and Health Sciences Centre).
Университет Британской Колумбии. Ванкувер, Британская Колумбия, Канада.



По направлению своего врача терапевта в нашу клинику кольпоскопии обратилась 28-летняя женщина. По просьбе пациентки ей был проведен анализ на ВПЧ, результат которого оказался положительным на типы ВПЧ высокого риска, что и послужило поводом направления в нашу клинику.

В течение двух последних лет пациентке не проводился цервикальный скрининг. В возрасте 21 года пациентке была проведена цитология, которая указала на присутствие внутриэпителиального сквамозного поражения высокой степени (high squamous intraepithelial lesion – HSIL), но кольпоскопия, проведенная в тот момент дала отрицательный результат. Последующий скрининг с цитологией также дал отрицательный результат. Из-за рекламы, связанной с ВПЧ, пациентка попросила у своего врача терапевта направление на анализ на ВПЧ. Учитывая более высокую чувствительность анализа на ВПЧ по сравнению с цитологией, врач терапевт и пациентка решили, что это самый подходящий метод проверки. Пациентка заплатила 180 долларов за анализ. Результат анализа вызвал большое беспокойство, потому что показал наличие ВПЧ - “инфекции, которая вызывает рак” шейки матки, и пациентка ожидала немедленного лечения.

Кольпоскопическая проверка показала, что шейка матки не имеет отклонений. (Рисунок 1).

Биопсии, включая цервикальный кюретаж, дали отрицательный результат на дисплазию. При кольпоскопическом осмотре влагалища и вульвы не было обнаружено значимых патологий.

Во время первого визита врачи-кольпоскописты провели более получаса, пытаясь успокоить пациентку: необходимо было объяснить транзиторные концепции ВПЧ, отсутствие абсолютной связи между положительным результатом ВПЧ-теста и фактом наличия цервикальной дисплазии, а также естественным течением цервикальной дисплазии и цервикальным раком, чтобы пациентка согласилась с тем, что ей не будут проводить немедленного лечения. Ей посоветовали в качестве скрининга проходить запланированные цервикальные цитологии, а врача терапевта попросили не рекомендовать в качестве единственного анализа скрининга проведение анализа на ВПЧ женщинам моложе 30 лет.

Дискуссия

После введения анализа на ВПЧ, а позже и ВПЧ вакцинации, стала очевидна существующая нехватка знаний со стороны пациентов, участковых врачей и специалистов. В результате, начали проводиться анализы на ВПЧ в тех случаях, когда они не имеют необходимости, что приводит к тому, что некоторые пациентки испытывают большое беспокойство после получения результатов. Представленный в данной статье случай является доказательством следующих важных аспектов:

1. Анализ на ВПЧ не рекомендуют проводить пациенткам моложе 30 лет, из-за высокого преобладания инфекции ВПЧ в этой возрастной группе и частых процессов естественного клиренса вируса. Этот клиренс является результатом крепкой иммунной системы молодых женщин. Считается, что 80% инфекций ВПЧ, включая инфекции “типами высокого риска”, никогда не превращаются в дисплазию, и у большинства пациенток с положительным результатом на ВПЧ вирус не обнаруживают по прошествии шести месяцев или одного года. Рекомендации канадских специалистов относительно скрининга и профилактики цервикального рака изложены в отчете Пан-Канадского Форума 2003 года о Профилактике и Контроле Цервикального рака.¹
2. ВПЧ-тест имеет очень высокую чувствительность, однако, благодаря высокому показателю естественного клиренса, он дает большое количество ложноположительных результатов у молодых женщин, чем это допустимо.
3. Не проинформированные или неправильно проинформированные пациентки переживают очень сильное ненужное беспокойство, и их очень легко убедить заплатить большие суммы денег за проведение исследований и анализов, которые не имеют никакой пользы.

Агентство Британской Колумбии по вопросам рака (British Columbia Cancer Agency) начало проведение контролируемого рандомизированного исследования для оценки пользы первичного скрининга с использованием анализа на ВПЧ вместе с цитологией, участниками которого стали жители города Ванкувер. Фокусное ВПЧ Исследование (HPV FOCAL Study),² финансируемое Канадскими исследовательскими институтами здравоохранения (Canadian Institutes of Health Research), будет включать 33.000 женщин. Его основная цель – определить эффективность анализа на ВПЧ высокого риска с последующей жидкостной цитологией ((LBC) для триажа ВПЧ положительных женщин по сравнению с проведением одной цервикальной цитологии.

Рисунок 1

Нормальное состояние шейки матки с метаплазией.



ССЫЛКИ: 1. Stuart G et al; Report of the 2003 Pan-Canadian Forum of Cervical Cancer Prevention and Control. J Obstet Gynaecol Can 2004;26(11):1004-14. 2. www.bccancer.bc.ca/PPI/Screening/Cervical/hpvfocal/



ПЛАН МЕЖДУНАРОДНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ

Miami, USA

9th - 12th March 2010

14th International Congress on Infectious Diseases

Venue: Hyatt Regency Miami
E-mail: icid2010@servimed.com.mx
Web: www.isid.org/14th_icid/

Caracas, Venezuela

11th-14th March 2010

XXVI Congreso Nacional y LXX Aniversario de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología

Venue: Hotel Eurobuliding, Caracas
E-mail: sogvzla@cantv.net
Web: www.sogvzla.org/eventos.asp

Beijing, China

24th March 2010

BIT Life Sciences 2nd World Vaccine Congress 2010

Venue: Beijing International Convention Center (BICC)
E-mail: sean@vaccinecon.com
Web: www.bitlifesciences.com/wcv2010/

New Delhi, India

26th - 28th March 2010

Asia Oceania Research Organisation on Genital Infections and Neoplasia 2010

Venue: Taj Palace Hotel
E-mail: secretariat@aoginindia.org
Web: www.aoginindia.org

Istanbul, Turkey

3rd April 2010

5th International Asian Pacific Organization for Cancer Prevention

Venue: Istanbul Convention & Exhibition Centre (ICEC)
E-mail: info@apocp.net
Web: www.apocp2010.net/

Las Vegas, USA

15th April 2010

The 24th North American Society for Pediatric and Adolescent Gynecology Annual Clinical Meeting

Venue: Westin Casuarina
E-mail: clarkins@acog.org
Web: www.naspag.org/acm/2010preliminaryProgram.pdf

Washington, USA

19th - 22nd April 2010

World Vaccine Congress 2010

Venue: Westfields Marriott Washington Dulles
E-mail: gina.geldenhuis@terrapinn.com
Web: www.terrapinn.com/2010/wvcc/

Frankfurt, Germany

28th - 29th April 2010

Vaccine Innovation

Venue: Frankfurt, Germany
E-mail: Tom.Richardson@hansonwade.com
Web: www.hansonwade.com/events/vaccine-innovation/

Edinburgh, Scotland

16th - 20th May 2010

17th International Congress of Cytology

Venue: Edinburgh International Conference Centre (EICC)
E-mail: cytology2010@meetingmakers.co.uk
Web: www.cytology2010.com/

Montpellier, France

23rd - 25th May 2010

16th World Congress on Pediatric and Adolescent Gynecology

Venue: Le Corum
E-mail: c-sultan@chu-montpellier.fr
Web: www.ams.fr

Oslo, Norway

26th - 29th June 2010

The 21st Meeting of the European Association for Cancer Research

Venue: Norges Varemesse (Norway Exhibition & Convention Centre)
E-mail: eacr21@ecco-org.eu
Web: www.ecco-org.eu/Conferences-and-Events/EACR-21/page.aspx/1105

Berlin, Germany

27th - 29th May 2010

EFC Congress 2010

Venue: Hotel InterContinental
E-mail: SHagenstedt@cpo-hanser.de
Web: www.efc2010.de/

Buenos Aires, Argentina

25th August 2010

2^o Congreso Internacional de Controversias en Obstetricia y Ginecología (AACOG)

Venue: Salón El Mirador, Acoyte
E-mail: ahakim@fibertel.com.ar
Web: www.acog.org.ar

Prague, Czech Republic

23rd October 2010

13th Biennial Meeting Of The International Gynecologic Cancer Society (IGCS 2010)

Venue: Prague Congress Centre
E-mail: igcs13@kenes.com
Web: www.2.kenes.com/igcs-2010/pages/home.aspx

Berlin, Germany

17th - 22nd September 2011

27th International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop

E-mail: hpv2011@cpo-henser.de
Web: www.hpv2011.org/

Busan, South Korea

31st July-3rd August 2010

BIT Life Sciences' 1st World Congress of Virus and Infections-2010 (WCVI-2010)

E-mail: cathy@bit-wsa.com
Web: www.bitlifesciences.com/wcvi2010/Program-wcvi.asp

CLINICAL WORKSHOP

26th International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop >>>

July 3-8, 2010
Montréal, CANADA

Venue: Palais des Congrès
E-mail: info@iseventsolutions.com



www.hpv2010.org

Издано при поддержке образовательных неквантифицированных грантов от:

ЗОЛОТЫЕ СПОНСОРЫ



СЕРЕБРЯНЫЕ СПОНСОРЫ



**БЕСПЛАТНАЯ
ЭЛЕКТРОННАЯ
ПОДПИСКА НА САЙТЕ
WWW.HPV TODAY.COM
ДЛЯ ПОСЛЕДУЮЩЕГО
ПОЛУЧЕНИЯ ЭЛЕКТРОННОЙ
ВЕРСИИ ЖУРНАЛА**

Информация для спонсоров, заявки на печатные экземпляры журнала, реклама конгрессов и корреспонденция: box@hpvtoday.com.com