

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

УДК 616-006.52-055.2-036.2(571.52)

И.Г. Видяева*, **Л.Н. Уразова***, **Е.Г. Никитина***,
Л.А. Агаркова**, **Н.А. Габитова****,
О.В. Резникова**, **О.Ю. Шипулина*****

E-mail: perinat@tomsk.net

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА ВЫСОКОГО ОНКОГЕННОГО РИСКА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА ТОМСКОЙ ОБЛАСТИ

* ГУ НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН;

** ГУ НИИ акушерства, гинекологии и перинатологии ТНЦ СО РАМН, г. Томск;

*** ФГУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, г. Москва

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время вирусная природа ряда злокачественных новообразований не вызывает сомнений. К ним в первую очередь следует отнести рак шейки матки (РШМ), основным этиологическим фактором которого являются вирусы папилломы человека высокого онкогенного риска (ВПЧ). В настоящее время описано около 120 типов ВПЧ, из которых около 40 инфицируют аногенитальную область. На сегодняшний день эпидемиологические исследования показали, что РШМ может вызываться 18 типами вируса папилломы человека, из которых наиболее часто (94% случаев РШМ) встречаются следующие двенадцать: ВПЧ 16 и родственные – 31, 33, 35; ВПЧ 18 и родственные – 45, 39, 59; ВПЧ 52 и родственные – 56, 58, 66.

Рак шейки матки занимает второе место среди злокачественных новообразований женских репродуктивных органов в мире, в том числе и в России. В Томской области заболеваемость раком шейки матки составляет 6,5%, а стандартизированный по-

казатель заболеваемости, по эпидемиологическим данным, превышает российский на 33,7%. Следует подчеркнуть, что традиционное для России выявление всего двух высокоонкогенных типов (ВПЧ16 и 18) не обладает достаточно высокой диагностической чувствительностью, так как позволяет выявлять не более 72% случаев РШМ. Средний возраст больных карциномой in situ – 29 лет. Инвазивный рак регистрируется приблизительно в возрасте 40-45 лет, когда возникают дополнительные изменения гормонального и иммунного статуса, влекущие за собой инвазию и метастазирование. Вероятность развития тяжелой дисплазии более чем в 300 раз выше у женщин с персистирующей инфекцией ВПЧ высокого онкогенного риска. Вышеперечисленное свидетельствует о целесообразности проведения тестирования на ДНК ВПЧ у женщин старше 29 лет. РШМ является одной из немногих форм злокачественных новообразований, которые удовлетворяют всем требованиям для проведения популяционного скрининга, т.е. заболевание имеет вирусную этиологию, хорошо распознаваемую преклиническую стадию, длительный (приблизительно 10 лет) инкубационный период. До настоящего времени существовал единственный скрининг-тест РШМ – цитологический анализ мазка + кольпоскопическое исследование. Однако чувствительность цитологического метода в среднем составляет 58%, кольпоскопического метода – до 75% при специфичности 20%. Появление ВПЧ-тестов позволило усовершенствовать систему скрининга, повысить чувствительность выявления предрака и рака шейки матки до 99-100%. Современным требованием к ДНК-тестированию является возможность определения количества ВПЧ в клетках эпителия шейки матки. В НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора г. Москвы была разработана методика количественного определения широкого спектра генотипов ВПЧ высокого канцерогенного риска. По специфичности и чувствительности методика не уступает зарубежным аналогам (в частности, Digene-тесту) и в то же время экономически более выгодна. По литературным данным, вирусная нагрузка менее 3 lg (100 тыс. геномов вируса) на 100 тыс. клеток характеризуется минимальным риском развития дисплазии и почти в 100% случаев – спонтанной регрессией. Более высокие вирусные нагрузки (больше 3 lg) считаются клинически значимыми и с высокой долей вероятности отражают наличие дисплазии или высокий риск ее развития.

Цель. Оценить общую инфицированность ВПЧ, частоту встречаемости ВПЧ высокого канцерогенного риска и вирусную нагрузку среди вирус-позитивных женщин с патологией шейки матки с применением технологии Real-Time PCR.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены пациентки ГУ НИИ акушерства, гинекологии и перинатологии

ТНЦ СО РАМН, Областного онкологического диспансера и отделения гинекологии ГУ НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН г. Томска. Было обследовано 252 женщины, проживающие в г. Томске и Томской области, средний возраст которых составил $42 \pm 1,7$ года. Все обследованные были разделены на 3 группы: здоровые ($n=19 - 7,9\%$); фоновые патологии ($n=166 - 69,2\%$); дисплазии I-III ($n=13 - 5,4\%$); РШМ I-IV стадии ($n=42 - 17,5\%$). В группу здоровых лиц вошли женщины, не имеющие визуальных изменений эпителия шейки матки. В группу с фоновыми патологиями включены пациентки с такими заболеваниями как эктопии, эндоцервициты, кисты, полипы цервикального канала и шейки матки, гиперплазии и деформации шейки матки и др. У женщин с дисплазиями I-III степени и РШМ I-IV стадии диагноз верифицирован гистологически. Материалом для выделения ДНК и последующей амплификации послужили соскобы эпителия цервикального канала и шейки матки. Выделение ДНК проводили с использованием коммерческих наборов «ДНК-сорб» (ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Москва). Дифференцировку 12 типов ВПЧ высокого онкогенного риска и определение их концентрации проводили с использованием тест-систем «Амплисенс ВПЧ ВКР скрининг» и «Амплисенс ВПЧ ВКР генотип» (ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Москва). Статистическую обработку данных проводили с использованием точного критерия Фишера, который используются для анализа качественных признаков.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При исследовании общей инфицированности ВПЧ показано, что из 252 обследованных женщин вирус папилломы человека выявлен у 115 (46%). В группе здоровых женщин количество ВПЧ-позитивных составило 26%; в группе с фоновыми патологиями количество инфицированных женщин возрастает и составляет уже 35%. В группах с дисплазиями и РШМ этот показатель достигает 85% и 86% соответственно.

При исследовании распределения различных типов ВПЧ среди ВПЧ (+) лиц по г. Томску и Томской области показано, что лидирующими по частоте встречаемости являются ВПЧ 16-го типа (49%) и ВПЧ 31 (16%). Менее распространены ВПЧ 45/56 (13%), ВПЧ 52/33 (около 12%), ВПЧ 18/58 (10-11%), ВПЧ 39/35 (менее 9%) и ВПЧ 59 (6,3%). Кроме того, как показали результаты исследования, спектр выявленных типов ВПЧ довольно разнообразен и не ограничивается только ВПЧ16 или ВПЧ18.

Что касается распределения генотипов папилломы в группах пациентов, то тут наблюдается следующая картина: лидирующим во всех обследованных группах (фоновые патологии, дисплазии и РШМ) является ВПЧ 16. В группе женщин с фоновыми патологиями, кроме ВПЧ 16, довольно часто встречаются и другие типы вируса, причем в достаточно высо-

ком проценте случаев. Однако в группах женщин с дисплазиями и РШМ процент встречаемости других типов ВПЧ снижается. Видимо, происходит селективный отбор менее онкогенных в пользу ВПЧ16, который является самым агрессивным в семействе. Обращает на себя внимание и тот факт, что 54% ВПЧ (+) пациенток с фоновыми патологиями и дисплазиями ШМ инфицированы несколькими типами вируса папилломы. При этом отмечено, что в группе женщин, больных РШМ, микст-инфекция присутствует лишь в единичных случаях. Как правило, доминирует один вирус. В 67% случаев выявляется ВПЧ 16-го типа, и в 33% случаев – другие типы.

При исследовании распределения вирусной нагрузки среди ВПЧ(+) лиц показано, что в группе здоровых женщин ВПЧ в клинически значимых концентрациях выявлялся лишь в единичных случаях (6,7%). В группе с фоновыми патологиями шейки матки количество женщин, имеющих высокую вирусную нагрузку (повышенную – $> 5 \lg$ и значимую – $> 3 \lg$), составляет 48% и 27,6% соответственно. Клинически малозначимое количество вируса (менее $2 \lg$) было выявлено у 34% обследованных женщин. При исследовании распределения вирусной нагрузки у ВПЧ(+) пациенток, больных РШМ, показано, что у 32% женщин вирусная нагрузка повышенная и значимая, причем большей части из них установлен диагноз впервые, а некоторые проходили первый курс химио- или лучевой терапии. У 33% больных вирусная нагрузка менее $2 \lg$ – эти женщины на момент взятия материала находились на диспансерном наблюдении после одного или нескольких курсов комбинированного лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поскольку ВПЧ играет ключевую роль в этиологии и патогенезе РШМ, определение частоты, спектра и эпидемиологических особенностей инфицированности ВПЧ жительниц региона могут быть использованы в целевых мероприятиях по ранней диагностике РШМ, профилактике персистенции вируса, формирования групп риска. Определение вирусной нагрузки дает возможность проводить мониторинг инфекции у больных с целью коррекции и оценки адекватности проводимой терапии и прогнозировать течение заболеваний. ВПЧ-тестирование в сочетании с цитологическим и кольпоскопическим исследованиями обеспечит возможность более четкого выделения групп риска развития раковых изменений. Информация о циркуляции определенных генотипов ВПЧ в женской популяции данного региона может быть использована для выбора адекватной схемы массовой вакцинации женского населения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Высокая вирусная нагрузка и интеграция ВПЧ в геном человека как молекулярные маркеры диспластических изменений шейки матки / Д.А. Куева, Н.В. Ермакова,

- О.Ю. Шипулина, Г.Н. Минкина и др. // Сб. трудов VI Всероссийской научно-практической конференции «Генодиагностика инфекционных болезней-2007». – Т. III. – С. 83-85.
2. Куевда Д.А. ВПЧ-тестирование: алгоритмы диагностики и требования к молекулярным тестам для выявления вирусов папилломы человека / Д.А. Куевда, О.Ю. Шипулина // Сб. трудов VI Всероссийской научно-практической конференции «Генодиагностика инфекционных болезней-2007». – Т. III. – С. 108-119.
 3. Молчанов Д. Вирус папилломы человека и рак шейки матки: уникальная взаимосвязь и вызов современной медицине /Д. Молчанов // Здоровье Украины. – 2007. – № 1. – С. 3.
 4. Прилепская В.Н.. Профилактика рака шейки матки: методы ранней диагностики и новые скрининговые технологии / В.П. Прилепская // Гинекология. – 2007. – Т 9. – № 1. – С. 12-14.
 5. A higher level of human papillomavirus 16 DNA was associated with increased risk for cervical carcinoma in situ / A.M. Josefsson, P.K. Magnusson, N. Ylitalo et al. // J. Lancet. – 2000. – Vol. 355. – P. 2189-2193.
 6. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer / N. Muñoz, F.X. Bosch, S. de Sanjosé, R. Herrero, X. Castellsague, K.V. Shah et al. // N Engl J Med. – 2003. – Vol. 348. – P. 518-552.
 7. World Health Organization (WHO). Comprehensive Cervical Cancer Control. A guide to essential practice. Geneva: WHO 2006.

PREVALENCE OF HUMAN PAPILLOMA-VIRUS HAVING INCREASED CANCER RISK IN REPRODUCTIVE-AGED WOMEN OF THE TOMSK REGION

I.G. Vidyaeva, L.N. Ourazova, Ye.G. Nikitina, L.A. Agarkova, N.A. Gabitova, O.V. Reznikova, O.Yu. Shipulina

SUMMARY

The study included 252 patients living in Tomsk and the Tomsk region (mean age $42 \pm 1,7$). The incidence rate of human papilloma virus (HPV) infection is $46 \pm 4,6\%$. HPV DNA was detected in 26% of healthy women, in 35% of patients with uterine cervical lesions, in 85% of patients with cervical displasia and in 86% of patients with cervical cancer. HPV type 16 and type 31 were found to be the most common types in HPV-positive women. Clinically significant concentration of HPV was observed in 6,7% of healthy women, in 74,4% in patients with cervical diseases and in 32% of patients with cervical cancer.

Key words: uterine neck cancer, human papilloma virus, VPC.