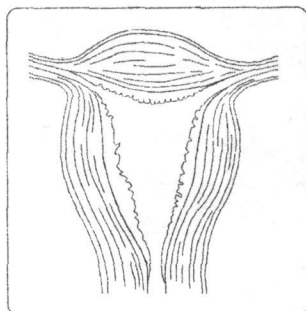


9. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности. М.: Медицина, 1986. 176 с.

10. Стефани Д.В., Вельтищева Ю.Е. Клиническая иммунология и иммунопатология детского возраста: Рук-во для врачей. М.: Медицина, 1996. 384 с.

11. Сухих Г.Т., Ванько Л.В., Кулаков В.И. Иммуитет и генитальный герпес. Н. Новгород: Изд-во НГМА, 1997. 224 с.

12. Frank M., Graziano P., Robert F. et. al. Clinical immunology. Williams/Wilkins, 1989. 319 p.



УДК 616 - 036.2 : 618.146 : 576.858.6

Т.Е. Белокриницкая, Ю.Н. Пономарева, Е.Н. Бунина

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ВИРУСАМИ ПАПИЛЛОМ

Читинская государственная медицинская академия, Областной диагностический центр, г. Чита

Обширные эпидемиологические исследования доказывают, что вирусы папиллом человека (Human Papilloma Virus, HPV) являются значимым фактором в развитии предраковых и злокачественных заболеваний шейки матки [1, 3, 5, 8]. В настоящее время идентифицировано более 120 типов HPV, из них наиболее изучены 85 типов, около 40 типов инфицируют аногенитальную область, среди которых предложено различать вирусы папиллом "высокого" и "низкого" онкогенного риска [6]. Не вызывает сомнений высокая клиническая значимость и целесообразность диагностики HPV, и особенно HPV-генотипирования, что является необходимым условием для формирования групп высокого неопластического риска и проведения превентивных мер по развитию цервикального рака [5, 7].

Целью настоящего исследования явилось изучение клинко-эпидемиологических аспектов заболеваний шейки матки, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией в зависимости от ее генотипов.

Материалы и методы

В проспективное клиническое исследование были включены 316 женщин в возрасте от 26 до 52 лет.

Среди патологических процессов цервикального эпителия у 76 женщин (средний возраст $34,7 \pm 5,5$ года) была диагностирована фоновая патология шейки матки. У 82 пациенток (средний возраст $38,7 \pm 6,1$ года) была обнаружена дисплазия различной степени тяжести и у 108 больных цервикальный рак (средний возраст $40,4 \pm 5,0$ года). Диагностика заболеваний шейки матки проводилась на основании клинических данных, кольпос-

копии, цитогистологического и иммуногистохимического методов исследования, проведенных в областном онкологическом диспансере г. Читы.

Стадирование фоновых и предраковых процессов шейки проводилось в соответствии с общепринятой Международной статистической классификацией болезней (1992), гистологической классификацией опухолей женского полового тракта ВОЗ (1995) и рака шейки матки в соответствии с классификацией по системе TNM и по системе FIGO (1997).

Контрольную группу составили 50 здоровых женщин, отобранных методом случайного выбора из общей популяции, в возрасте от 27 до 48 лет (средний возраст $38,4 \pm 3,0$ года), сопоставимых по возрасту, данным анамнеза и не имеющих в настоящее время патологии шейки матки.

Материалом для исследования служили соскобы эпителия цервикального канала и эрозивно-язвенных поражений шейки матки, взятые отдельными одноразовыми, стерильными зондами до проведения комплексного обследования и лечения заболеваний шейки матки.

ПЦР-диагностику HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 45 типа, CMV-500, HSV-430 I и II типа, Chlamidia trachomatis проводили по общепринятой методике с применением тест-систем "АмплиСенс-100-R" (Москва) в лаборатории молекулярной диагностики областного диагностического центра г. Читы [4]. Бактериальные инфекции — Neisseria gonorrhoeae, Trichomonas vaginalis, Gardnerella vaginalis — диагностировали стандартным бактериоскопическим методом в лаборатории Читинского областного онкологического диспансера.

Данные представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое, m — ошибка среднего.

Для оценки статистически значимых различий полученных данных использовали критерий Стьюдента (t), критический уровень значимости принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного исследования установлено, что распространенность папилломавирусной инфекции среди обследованных женщин составила $63,3 \pm 14,8\%$ (201 случай). У здоровых женщин HPV выявлялся в 14 случаях ($28,0 \pm 7,2\%$), при фоновой патологии шейки матки — в 32 случаях ($42,1 \pm 11,2\%$), при дисплазии — в 53 случаях ($64,6 \pm 11,9\%$) и при цервикальном раке — в 102 случаях ($94,5 \pm 29,0\%$) (таблица).

Средний возраст здоровых женщин, у которых был типирован HPV, составил $37,4 \pm 7,5$ года, доброкачественные заболевания цервикального эпителия, ассоциированные с HPV, встречались в возрасте $33,2 \pm 6,5$ года, предраковые поражения — $34,7 \pm 8,1$ года и рак шейки матки — $40,9 \pm 8,0$ года. Наиболее часто HPV встречался в возрастных группах 25-29 лет и 40-44 года, что, возможно, обусловлено сексуальной активностью молодых женщин и длительной персистенцией вируса в позднем репродуктивном возрасте.

Частота выявления ДНК-последовательности HPV у женщин с клинически, кольпоскопически и цитологически неизмененным цервикальным эпителием была соотносима с аналогичными показателями при патологических изменениях шейки матки ($p=0,000$). Однако достаточно высокий уровень инфицированности среди здоровых женщин был обусловлен преимущественно HPV низкого риска злокачественной трансформации — 6 и 11 типов. Нами выявлено, что среди женщин с фоновыми заболеваниями шейки матки преобладающими были также HPV 6 и 11 типов, у пациенток с предраковым поражением цервикального эпителия наибо-

Распределение типов цервикальной HPV среди здоровых женщин и пациенток с заболеваниями шейки матки, %

Тип инфекции	Группы обследованных			
	здоровые (n=50)	фоновые заболевания (n=76)	цервикальная дисплазия (n=82)	рак шейки матки (n=108)
HPV 6	$12,0 \pm 5,9$ (6)	$6,6 \pm 3,0$ (5)	-	-
HPV 11	$8,0 \pm 4,0$ (4)	$11,8 \pm 6,1$ (9)	$1,2 \pm 0,3$ (1)	-
HPV 16	$4,0 \pm 2,5$ (2)	$5,3 \pm 2,8$ (4)	$26,8 \pm 10,0$ (22)	$22,2 \pm 9,6$ (24)
HPV 18	$2,0 \pm 0,9$ (1)	$9,2 \pm 2,0$ (7)	$18,3 \pm 10,1$ (15)	$50,9 \pm 12,5$ (55)
HPV 31	-	-	$4,9 \pm 2,2$ (4)	$1,9 \pm 0,9$ (2)
HPV 33	-	$6,6 \pm 2,5$ (5)	$12,2 \pm 5,7$ (10)	$16,7 \pm 3,8$ (18)
HPV 35	-	$1,3 \pm 0,6$ (1)	$1,2 \pm 0,6$ (1)	$2,8 \pm 1,0$ (3)
HPV 45	$2,0 \pm 0,3$ (1)	$1,3 \pm 1,0$ (1)	-	-
Всего	$28,0 \pm 7,2$ (14)	$42,1 \pm 11,2$ (32)	$64,6 \pm 11,9$ (53)	$94,5 \pm 29,0$ (102)

Примечание. В скобках — количество случаев.

Резюме

Изучены клиничко-эпидемиологические аспекты заболеваний шейки матки, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией (HPV). В проспективное исследование были включены 50 здоровых женщин и 226 пациенток с заболеваниями шейки матки. Диагностику типов HPV проводили методом ПЦР тест-системами "АмплиСенс-100-R" (Москва).

HPV широко распространена. HPV-инфицированные пациентки с предраком шейки матки были моложе пациенток с опухолями, развитие которых в 95% случаев было ассоциировано с HPV. 18 тип HPV преобладал в цервикальных плоскоклеточных опухолях, 16 тип HPV чаще встречался при тяжелой дисплазии, внутриэпителиальном и микроинвазивном раке, 18 и 33 типы — в инвазивных карциномах шейки матки.

Проведенное исследование демонстрирует необходимость генотипирования HPV с выявлением групп риска и проведением профилактики рака шейки матки.

T.E. Belokrinitskaya, Y.N. Ponomaryova,
E.N. Bunina

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF UTERUS CERVIX DISEASES ASSOCIATED WITH HUMAN PAPILLOMA VIRUS

Chita State Medical Academy, Regional Diagnostic Centre, Chita

Summary

The study of clinical and epidemiological aspects of uterus cervix diseases associated with HPV has been performed. Materials and methods: 50 healthy women and 226 patients with uterus cervix diseases were included into prospective investigation. The diagnostics of HPV types was held with PCR test-systems "AmplifySens-100-R" (Moscow). HPV is widely spread. The patients with HPV and CIN were younger than those with tumors. The development of tumors was associated with HPV. 18 th type of HPV was predominant in cervical squamous cell tumors, 16 th HPV type prevailed in CIN III, intraepithelial and micro invasive cancer, 18 th and 33 rd types — in cervical invasive carcinomas.

Diagnostics of HPV types is necessary for defining group of risk and preventive examination for uterus cervix cancer.

более часто встречались HPV 16, 18 и 33 типов, которые рассматриваются как высокоонкогенные генотипы вирусов папиллом. У больных карциномой шейки матки преобладающим был 18 тип HPV, реже выявлялись 16 и 33 типы HPV. Следует отметить, что, по данным литературы, канцерогенез цервикального эпителия в большинстве случаев ассоциирован с HPV 16 типа, на долю которого приходится от 50 до 70% злокачественных опухолей шейки матки [2, 7]. Кроме того, учитывая, что HPV 16 — наиболее часто встречаемый вариант вирусного генотипа при цервикальном раке, то в 80% случаев плоскоклеточного рака также обнаруживаются ДНК-последовательности HPV 16 типа, в то время как 18 тип HPV превалирует в аденогенных опухолях шейки матки [7]. В нашем исследовании большинство плоскоклеточных карцином в 99 случаях ($91,7 \pm 19,5\%$) было ассоциировано с HPV 18 типа, в случае железистого рака 18 и 16 типы HPV

были выявлены соответственно в 5 случаях ($4,6 \pm 2,1\%$) и 4 ($3,7 \pm 1,1\%$). Взаимосвязи между дифференцировкой опухолей и типом HPV нами обнаружено не было.

При изучении взаимосвязи между вирусами папиллом и стадией заболевания, было отмечено, что тяжелая дисплазия, внутриэпителиальный и микроинвазивный рак цервикального эпителия чаще развивались на фоне 16 типа HPV — 57 случаев ($30,0 \pm 9,5\%$). В инвазивных опухолях шейки матки в 42 случаях ($38,9 \pm 8,2\%$) был выявлен 18 тип и в 18 случаях ($16,7 \pm 5,6\%$) — 33 тип HPV.

Известно, что папилломавирусная инфекция относится к заболеваниям, передаваемым половым путем [2]. Нами проведено исследование сочетания HPV с другими генитальными инфекциями. Обнаружено, что в 71 случае ($26,7 \pm 5,1\%$) HPV "высокого" риска сочеталась с цитомегаловирусной инфекцией, в 30 случаях ($11,3 \pm 5,1\%$) — с вирусом простого герпеса I типа и в 12 случаях ($4,5 \pm 2,8\%$) — II типа. У 22 пациенток ($8,3 \pm 3,0\%$) с HPV был обнаружен трихомониаз, у 13 пациенток ($4,9 \pm 1,5\%$) — генитальный хламидиоз, у 5 пациенток ($1,9 \pm 0,5\%$) — гонорея. Неспецифический бактериальный кольпит был диагностирован у 60 женщин ($22,6 \pm 4,5\%$), инфицированных HPV, у 44 пациенток ($16,5 \pm 2,9\%$) — генитальный кандидоз. Хламидиоз, трихомониаз, гонорея достоверно чаще встречались в возрастной группе до 30 лет ($p=0,012$). Среди ранее перенесенных половых инфекций 8 женщин ($3,0 \pm 0,1\%$) лечились по поводу сифилиса, 14 женщин ($5,3 \pm 0,1\%$) — гонореи и 7 пациенток ($2,6 \pm 1,4\%$) — хламидиоза.

При изучении взаимосвязи HPV и социально-эпидемиологических особенностей обследованных женщин выявлено, что HPV "высокого" риска достоверно чаще была диагностирована у женщин, перенесших 3 и более искусственных прерывания беременности и злоупотребляющих курением ($p=0,000$). Взаимосвязи HPV с образовательным, социальным статусом женщин, наличием зарегистрированного брака, экстрагенитальными заболеваниями нами не выявлено.

Таким образом, в результате проведенного исследования обнаружено, что HPV достаточно широко распространена не только у пациенток с заболеваниями шейки матки, но и среди женщин без патологических изменений цервикального эпителия. Наличие HPV в неизмененной слизи в данном случае может рассматриваться в качестве критерия многократно повышенного риска возникновения предраковых и злокачественных поражений, что, в свою очередь, позволяет выявить груп-

пу высокого онкологического риска с проведением динамического наблюдения и своевременного лечения патологических изменений эпителия шейки матки.

Возрастные особенности высокоонкогенных типов HPV закономерно отражают общеизвестные тенденции цервикального канцерогенеза — HPV-инфицированные пациентки с диспластическими поражениями достоверно моложе пациенток со злокачественными опухолями, развитие которых более чем в 90% случаев ассоциировано с HPV.

Следует отметить преобладание HPV 18 типа в цервикальных плоскоклеточных опухолях по сравнению с другими высокоонкогенными генотипами HPV. 16 тип HPV чаще встречался при тяжелой дисплазии, внутриэпителиальном и микроинвазивном раке, 18 и 33 типы — в инвазивных карциномах шейки матки.

Достаточно высокая частота инфекций, передаваемых половым путем, ассоциирована с HPV, что позволяет предположить их эпидемиологическую взаимообусловленность и демонстрирует необходимость выявления бессимптомных генитальных инфекций с диагностикой HPV и идентификацией типов вирусов. Дальнейшее изучение распространенности HPV позволит не только определить группы высокого риска по развитию рака шейки матки, но и проводить первичную профилактику и раннюю диагностику предопухолевых и злокачественных заболеваний шейки матки, что в конечном итоге позволит существенно снизить заболеваемость и смертность от цервикальных карцином.

Л и т е р а т у р а

1. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л.: Медицина, 1989. 464 с.
2. Мазуренко Н.Н. // Современная онкология. 2003. Т.5. №1. С. 7-10.
3. Кулаков В.И. // Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы. М.: МЕДпресс, 2000. 432 с.
4. Хейди М. Бауэр. // Молекулярная клиническая диагностика. Методы: Пер. с англ. / Под ред. С. Херрингтон, Дж. Макги. М.: Мир, 1999. 558 с.
5. Хансон К.П., Имянитов Е.Н. // Практическая онкология. 2002. Т.3. №3. С.145-155.
6. McMurphy H.R., Nguyen D., Westbrook T.F. et. al. // Int. J. Exp. Pathol. 2001. Vol.82, P.15-33.
7. Kaufman R.H., Adam E., Vonka K. // Clin. Obstet. Gynaecol. 2000. Vol.43(2), P.363-380.
8. Tying S.K. // J. Amer. Acad. Dermatol. 2000. Vol.43, P.218-226.

