

УДК 618+61:578.7

АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ НОСИТЕЛЬСТВА ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА У ПАЦИЕНТОК С ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИЕЙ ЛЕГКОЙ СТЕПЕНИ

Л.В. Ткаченко, Н.И. Свиридова, С.Г. Шишиморова

*ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
кафедра акушерства и гинекологии Института непрерывного медицинского
и фармацевтического образования*

Цель исследования. Изучить структуру носительства вируса папилломы человека (ВПЧ) у пациенток репродуктивного возраста с цервикальной интраэпителиальной неоплазией легкой степени. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ 396 медицинских карт пациенток репродуктивного возраста с морфологически верифицированной CIN I. Всем пациенткам было выполнено качественное и количественное генотипирование на 21 тип ВПЧ методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. **Результаты.** Установлено, что среди ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР) преобладали: 16-й тип (47,5 %), 18-й тип (22,5 %), 31-й тип (16,7 %) и 51-й тип (16,9 %), а среди низкоонкогенных – 6-й тип (8,3 %) и 11-й тип (6,1 %). При оценке распределения пациентов с CIN I по количеству одновременно выявленных типов ВПЧ отмечено, что в подавляющем большинстве случаев (55,8 %) диагностировали один тип, у каждой четвертой обследуемой (25,5 %) обнаружено два типа ВПЧ. При этом наибольшая доля женщин с морфологически подтвержденной CIN I, ассоциированной с двумя и более типами ВПЧ, приходится на возрастную группу 18–25 лет. **Заключение.** Выявленные особенности частоты встречаемости ВПЧ ВКР у пациенток репродуктивного возраста Волгоградского региона должны учитываться при проведении цервикального скрининга с целью профилактики CIN.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, носительство ВПЧ, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, цервикальный скрининг.

DOI 10.19163/1994-9480-2020-1(73)-116-119

ANALYSIS OF THE CARRIER STRUCTURE OF THE HUMAN PAPILLOMA VIRUS IN PATIENTS WITH CERVICAL INTRAEPITELIAL NEOPLASIA OF A LIGHT DEGREE

L.V. Tkachenko, N.I. Sviridova, S.G. Shishimorova

*FSBEI HE «Volgograd State Medical University» of Public Health Ministry of the Russian Federation,
Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education*

Objective. To study the carriage structure of human papillomavirus (HPV) in patients of reproductive age with mild cervical intraepithelial neoplasia. **Subject and methods.** A retrospective analysis of 396 medical records of patients of reproductive age with morphologically verified CIN I was performed. All patients underwent qualitative and quantitative genotyping for 21 types of HPV using the real-time polymerase chain reaction. **Results.** It was found that among HPV high carcinogenic risk (HCR), the prevailing type: 16 type (47,5 %), 18 type (22,5 %), 31 type (16,7 %) and 51 type (16,9 %), and among low oncogenic – 6 type (8,3 %) and type 11 (6,1 %). When assessing the distribution of patients with CIN I by the number of simultaneously detected types of HPV, it was noted that in the vast majority of cases (55,8 %) one type was diagnosed, every fourth examined (25,5 %) found two types of HPV. At the same time, the largest proportion of women with morphologically confirmed CIN I, associated with two or more types of HPV, falls on the age group of 18–25 years. **Conclusion.** The revealed features of the frequency of occurrence of HPV HCR in patients of reproductive age of the Volgograd region should be taken into account when conducting cervical screening for the prevention of CIN.

Key words: human papilloma virus, HPV carriage, cervical intraepithelial neoplasia, cervical screening.

В последнее десятилетие отмечается неуклонный рост заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ) [1–4]. Распространенность папилломавирусной инфекции (ПВИ) гениталий в мире возросла более чем в 10 раз и обнаруживается у 13 % населения [1].

В связи с этим пристального внимания заслуживает проблема цервикальных интраэпителиальных неоплазий шейки матки (cervical intraepithelial neoplasia – CIN), или плоскоклеточных интраэпителиальных поражений (squamous intraepithelial

lesion – SIL), представляющих собой патологический процесс, при котором в толще многослойного плоского эпителия шейки матки появляются клетки с различной степенью атипии и нарушением дифференцировки [3, 7].

Общемировая статистика в отношении частоты встречаемости CIN различной степени внушает тревогу. Известно, что ежегодно в мире диагностируется около 30 млн новых случаев CIN I и более 10 млн. случаев CIN II–III [6, 11]. Более благоприятная ситуация отмечается сегодня в США,

развитых странах Европы и Азии. Однако даже там имеет место отчетливая тенденция к росту диагностированных CINи рака шейки матки (РШМ) [6, 11].

Как известно, плоскоклеточные интраэпителиальные поражения различной степени тяжести предшествуют развитию инвазивного РШМ, который остается одной из наиболее распространенных форм злокачественных новообразований женщин, ассоциированных с ВПЧ [6]. Ежегодно в мире диагностируется около 570 тысяч новых случаев РШМ, при этом рост заболеваемости РШМ за последние 10 лет составил 7,8 %, а смертности – 13,1 % [10].

В Российской Федерации показатели заболеваемости и смертности от РШМ приближаются к средним мировым. Так, данные 2017 г. свидетельствуют, что РШМ занимает 5-е место в структуре онкологической заболеваемости у женщин и 10-е место в структуре смертности [5]. Следует отметить, что в последние годы наблюдается тенденция к существенному росту доли женщин репродуктивного возраста, страдающих РШМ [2].

Общепризнанным считается факт, что вирус папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска является ведущим этиологическим фактором развития инвазивного РШМ и предшествующих ему цервикальных интраэпителиальных неоплазий [8].

Согласно данным отечественной и зарубежной литературы, распространенность различных типов вируса папилломы человека варьирует в зависимости от географических особенностей [4, 9], что определяет направленность цервикального скрининга. Однако данные по структуре носительства ВПЧ и клинической значимости коинфицирования несколькими типами ВПЧ у женщин репродуктивного возраста Волгоградского региона с морфологически верифицированной CIN I в настоящее время отсутствуют.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение структуры носительства вируса папилломы человека у пациенток репродуктивного возраста с цервикальной интраэпителиальной неоплазией легкой степени.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен ретроспективный анализ 684 медицинских карт пациенток репродуктивного возраста с морфологически подтвержденными цервикальными интраэпителиальными неоплазиями различной степени выраженности, обратившихся в клинко-диагностическую поликлинику ГБУЗ «Волгоградский областной клинический перинатальный центр № 2» г. Волгограда за период с 2015 по 2019 г. на этапе планирования беременности, в результате которого были отобраны 396 карт больных с CIN I.

Критериями включения в исследование явились: возраст пациенток от 18 до 45 лет, наличие гистологически верифицированной CIN I; наличие ВПЧ.

Критериями исключения явились: возраст младше 18 лет и старше 45 лет; наличие терапии иммуномодулирующими препаратами в течение последних 6 месяцев; наличие острого или обострения хронического процесса органов малого таза; положительные тесты RW или ВИЧ; злокачественные новообразования любой локализации; беременность; период грудного вскармливания.

Согласно данным анализируемой документации, всем пациенткам было выполнено исследование соскобов из цервикального канала, включающее качественное и количественное (оценка вирусной нагрузки) генотипирование на 21 тип вируса папилломы человека: 6, 11, 16, 26, 31, 33, 35, 39, 44, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82 методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РТ) с помощью набора реагентов ООО «НПО ДНК-Технология» HPV КВАНТ-21.

Статистическая обработка полученных данных проводилась методом вариационной статистики и выполнялась с помощью программы MicrosoftExcel, а также статистического пакета STATGRAPHICS. Для количественных параметров были определены: среднее значение (M), среднеквадратичное отклонение (σ), ошибка среднего по выборке (m), медиана (Me), 95%-й доверительный интервал; для качественных данных – частота (%). При изучении различий в значениях количественного признака по нескольким группам, образованных на основе качественного фактора, использовались инструменты дисперсионного анализа. Достоверность различий сопоставляемых средних величин определялась по параметрическому критерию Стьюдента. Статистически значимыми считались отличия при $p < 0,05$ (95%-й уровень значимости) и при $p < 0,01$ (99% уровень значимости).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования установлено, что в возрасте от 18 до 25 лет находилось 88 (22,2 %) пациенток, при этом в подавляющем большинстве случаев (54,6 %) возраст больных колебался от 26 до 35 лет.

Анализ распределения типов ВПЧ у обследуемой когорты пациенток выявил, что среди высокоонкогенных типов преобладали: 16-й тип (47,5 %), 18-й тип (22,5 %), 31-й тип (16,7 %) и 51-й тип (16,9 %) (рис. 1). Обращает на себя внимание тот факт, что высокая вирусная нагрузка для ВПЧ 16-го типа установлена у 157 (83,5 %) пациенток, для ВПЧ 18-го типа – в 87,6 % случаев, в то время как для ВПЧ 31 и 51-го типов высокая вирусная нагрузка диагностирована у 22 (34,4 %) и 17 (25,4 %) пациенток соответственно, что свидетельствует

о преимущественно транзитном носительстве данных типов папилломавирусной инфекции. Среди низкоонкогенных типов ВПЧ преобладали 6-й тип (8,3 %) и 11-й тип (6,1 %) (рис. 1).

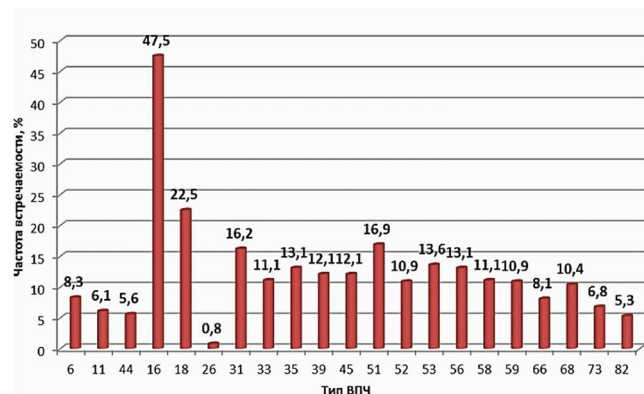


Рис. 1. Структура носительства ВПЧ у пациенток с CIN I

При оценке распределения пациентов с CIN I по количеству одновременно выявленных типов ВПЧ отмечено, что в подавляющем большинстве случаев (55,8 %) диагностировали один тип ВПЧ, у каждой четвертой пациентки (25,5 %) обнаружено два типа ВПЧ. Максимальное количество одновременно выявленных типов ВПЧ (6 типов) диагностировано лишь у двух обследуемых.

При проведении анализа частоты встречаемости пациенток, имеющих одновременно несколько типов ВПЧ, установлено, что наибольшая доля женщин с морфологически верифицированной CIN I, ассоциированной с двумя и более типами ВПЧ приходится на возрастную группу 18–25 лет (рис. 2).

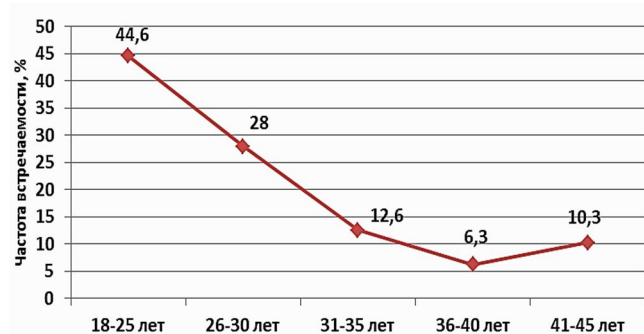


Рис. 2. Частота встречаемости пациенток, имеющих два и более типов ВПЧ, в зависимости от возраста

Вероятно, данный факт можно объяснить дебютом половой жизни девушек. Обращает на себя внимание тенденция к постепенному снижению частоты встречаемости одновременно выявляемых двух и более типов ВПЧ до 36–40 лет, при этом, начиная с 41 года, вновь отмечен рост доли пациенток, имеющих несколько типов ВПЧ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного исследования нами проведено изучение структуры носительства вируса

папилломы человека у пациенток репродуктивного возраста с цервикальной интраэпителиальной неоплазией легкой степени Волгоградского региона. Реализация патологических изменений на шейке матки в виде CIN I у данной когорты пациенток обусловлена высокой вирусной нагрузкой 16 и 18-го типов ВПЧ, в то время как, 31 и 51-й типы чаще вызывают транзитное носительство. Выявленные особенности частоты встречаемости высокоонкогенных типов ВПЧ у данной когорты пациенток должны учитываться при проведении цервикального скрининга.

Установлена зависимость доли женщин с CIN I, ассоциированной с двумя и более одновременно выявляемыми типами ВПЧ от возраста пациенток, наличие которой, вероятно, связано с изменением сексуальной активности.

Выявленные различия в распределении вирусной нагрузки для разных типов ВПЧ диктуют необходимость разработки дифференцированного подхода к ведению пациенток с данной патологией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абакарова П.Р., Прилепская В.Н. ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки. Возможности комплексной терапии // Гинекология. – 2017. – № 5. – С. 4–9.
2. Ашраян Л.А., Киселев В.И., Кузнецов И.Н., Серова О.Ф., Узденова З.Х., Герфанова Е.В. Рак шейки матки: проблемы профилактики и скрининга в Российской Федерации // Доктор.Ру. – 2019. – № 11 (166). – С. 50–54.
3. Байрамова Г.Р., Баранов И.И., Ежова Л.С., Трофимов Д.Ю., Припутневич Т.В., Амирханян А.С., Старинская А.М. Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения шейки матки: возможности ранней диагностики и тактики ведения пациенток // Доктор.Ру. – 2019. – № 11 (166). – С. 61–67.
4. Донников А.Е., Маркелов М.И., Пестрикова Т.Ю. и др. Анализ распространенности и вирусной нагрузки различных типов вируса папилломы человека в регионах Российской Федерации // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 4. – С. 39–47.
5. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. – 250 с.
6. Киселев В.И., Муйжнек Е.Л., Ашрафян А.Л., Сухих Г.Т. Новая парадигма прогрессирования цервикальных неоплазий: от фундаментальных знаний – к практической гинекологии // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 1. – С. 5–12.
7. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Манухин И.Б., Радзинский В.Е. Гинекология. Национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 1048 с.
8. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И., Филатова Г.А. Вирус папилломы человека: от понимания иммуногенеза к рациональной тактике ведения // Гинекология. – 2018. – № 3. – С. 5–11.
9. Bruni L., Barrionuevo-Rosas L., Albero G., Serrano B., Mena M., Gomez D., et al. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human papillomavirus and related diseases in the world. Summary Report, July, 2017.

10. GLOBOCAN, 2018. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2018. Agency for Research on Cancer (IARC), WHO.

11. Ochs K., Meili G., Deibold J., Arndt V., Gunthert A. Incidence trends of cervical cancer and its precancerous lesions in women of Central Switzerland from 2000 until 2014 // *From. Med. (Lausanne)*. – 2018. – № 5. – P. 58.

REFERENCES

1. Abakarova P.R., Prilepskaya V.N. VPCH-asotsirovaniye zabolevaniya sheyki matki. Vozmozhnosti complexnoy terapii [HPV-associated diseases of cervix. Complex therapy options]. *Ginekologiya* [Gynecology], 2017, no. 5, pp. 4–9. (In Russ.; abstr. in Engl.).

2. Ashraphyan L.A., Kiselev V.I., Kuznetsov I.N., Serova O.F., Uzdenova Z.Kh., Gerfanova E.V. Rak sheyki matki: problem profilaktiki i skringinga v Rossiyskoy Federatsii [Cervical Cancer: Issues with Prevention and Screening in the Russian Federation]. *Doktor.ru*, 2019, no. 11 (166), pp. 50–54. (In Russ.; abstr. in Engl.).

3. Bairamova G.R., Baranov I.I., Ezhova L.S., Trofimov D.Yu., Pripitnevich T.V., Amirkhanyan A.S., Starinskaya A.M. Ploskokletochkiye intraepitelialniye porazheniya sheyki matki: vozmozhnosti ranney diagnostiki i taktiki vedeniya patsientok [Squamous Intraepithelial Cervix Lesions: Possible Early Diagnostics and Management]. *Doktor.ru*, 2019, no. 11 (166), pp. 61–67. (In Russ.; abstr. in Engl.).

4. Donnikov A.E., Markelov M.I., T.Yu. Pestrikova, et al. Analiz rasprostranennosti i virusnoy nagruzki razlichnykh tipov virusa papillomy cheloveka v regionakh Rossiyskoy Federatsii [Analysis of the prevalence and viral load of different human papillomavirus types in the regions of the Russian federation]. *Akusherstvo i Ginekologiya* [Obstetrics and Gynecology], 2019, no. 4 (166), pp. 39–47. (In Russ.; abstr. in Engl.).

5. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Zlo-kachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2017 godu (zabolevaemost i smertnost). [Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality)]. Moscow: MNI OI im. P.A. Gercena – filial FGBU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii, 2018.

6. Kiselev V.I., Muyzhnek E.L., Ashraphyan L.A., Sukhikh G.T. Novaya paradigm progressirovaniya tservikalnykh neoplaziy: ot fundamentalnykh k znaniy k prakticheskoy ginekologii [A new paradigm in cervical neoplasia progression: from fundamental knowledge to practical gynecology]. *Obstetrics and gynecology. Akusherstvo i Ginekologiya* [Obstetrics and Gynecology], 2019, no. 1, pp. 5–12. (In Russ.; abstr. in Engl.).

7. Saveleva G.M., Sukhikh G.T., Manukhin I.B., Radzinskii V.E. Ginekologiya. Natsionalnoe rukovodstvo [Gynecology. National leadership]. Moscow: GEOTAR-Media, 2017. 1048 p.

8. Tikhomirov A.L., Sarsaniya S.I., Filatova G.A. Virus papillomy cheloveka: ot ponimaniya immunogeneza k ratsionalnoy taktike vedeniya. [Human papillomavirus: from understanding of immunopathogenesis to rational tactics of management]. *Ginekologiya* [Gynecology], 2018, no. 3, pp. 5–11. (In Russ.; abstr. in Engl.).

9. Bruni L., Barrionuevo-Rosas L., Albero G., Serrano B., Mena M., Gomez D., et al. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human papillomavirus and related diseases in the world. Summary Report, July, 2017.

10. GLOBOCAN, 2018. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2018. Agency for Research on Cancer (IARC), WHO.

11. Ochs K., Meili G., Deibold J., Arndt V., Gunthert A. Incidence trends of cervical cancer and its precancerous lesions in women of Central Switzerland from 2000 until 2014. *From. Med. (Lausanne)*, 2018, no. 5, p. 58.

Контактная информация

Свиридова Наталия Ивановна – д. м. н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии ИНМФО, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: n.i.sviridova@yandex.ru