

Т.Е. Белокриницкая¹, Ю.Н. Пономарева¹, Е.Н. Бунина²

ТИПИРОВАНИЕ ВИРУСОВ ПАПИЛЛОМ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ШЕЙКИ МАТКИ

¹Читинская государственная медицинская академия (Чита)²Читинский областной медицинский диагностический центр (Чита)

Цель исследования: типирование вирусов папиллом человека (HPV) при заболеваниях шейки матки. **Материалы и методы.** Проведено проспективное исследование типов HPV методом ПЦР в 266 образцах цервикального эпителия пациенток с заболеваниями шейки матки и 50 здоровых женщин.

Результаты. HPV была широко распространена среди женщин с неизмененным цервикальным эпителием. HPV 18 типа преобладал в цервикальных плоскоклеточных опухолях, HPV 16 типа чаще встречался при тяжелой дисплазии и внутриэпителиальном раке, HPV 18 и 33 типов – в инвазивных карциномах шейки матки.

Заключение. Типирование HPV определяет этиологическую значимость и возможные механизмы повреждения цервикального эпителия.

Ключевые слова: патология шейки матки, вирус папиллом

HUMAN PAPILLOMAVIRUS TYPING UNDER CERVICAL DISEASES

Т.Е. Belokrinitskaya¹, Y.N. Ponomaryova¹, E.N. Bunina²¹Chita State Medical Academy, Chita²Chita Regional Medical Diagnostic Centre, Chita

Purpose: typing of Human Papilloma Virus (HPV) under cervical diseases.

Materials and methods. There was a prospective investigation of HPV types with PCR method in 226 samples with cervical diseases and 50 healthy women.

Results: HPV was widely spread among women with normal cervical epithelium. HPV 18 type dominated in cervical squamous cell tumors, HPV 16 type was in CIN III, intraepithelial and microinvasive cancer, HPV 18 and 33 types – in cervical invasive carcinomas.

Conclusion: HPV typing of defines etiological importance and possible mechanisms of cervical damages.

Key words: cervical diseases, HPV

Частота распространения вирусов папиллом человека (Human Papilloma Virus, HPV) за последнее десятилетие возросла более чем в 10 раз. Несмотря на значительные достижения в области диагностики и лечения, HPV остается одной из самых распространенных инфекций в мире [2, 4]. Чрезвычайно важной представляется проблема HPV при поражении шейки матки, что связано с высоким риском злокачественной трансформации цервикального эпителия [1 – 4].

Сообщения, относящиеся к генотипированию HPV при сочетании с клинико-морфологическими особенностями предраковых и злокачественных поражений шейки матки, достаточно противоречивы [5 – 7].

Целью настоящего исследования явилось изучение типов HPV и их взаимосвязи с клинико-морфологическими особенностями заболеваний цервикального эпителия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное исследование образцов цервикального эпителия 316 женщин в возрасте от 26 до 52 лет.

Патологические процессы цервикального эпителия были представлены следующим образом. У

76 женщин (средний возраст – $34,7 \pm 9,5$ года) были диагностированы фоновые заболевания шейки матки. У 82 пациенток (средний возраст – $38,7 \pm 9,1$ года) была обнаружена дисплазия различной степени тяжести и у 108 больных (средний возраст $40,4 \pm 15,0$ года) – цервикальный рак. Диагностика заболеваний шейки матки шейки матки включала клинические данные, кольпоскопию, цитологический и гистологический методы исследования, которые проводились в областном онкологическом диспансере г. Читы в течение 1998 – 2004 гг.

Контрольную группу составили 50 здоровых женщин (средний возраст – $38,4 \pm 13,0$ года), которые не имели в настоящее время патологических изменений цервикального эпителия и отобранных методом случайного выбора из общей популяции.

ПЦР-диагностику HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 45 типа, цитомегаловируса (CMV), вируса простого герпеса (HSV) I–II типа, *Chlamydia trachomatis* (CT) проводили по общепринятой методике с применением тест-систем «Ампли-Сенс-100-R» (Москва) в лаборатории молекулярной диагностики областного медицинского диагностического центра г. Чита [3]. Бактериальные инфекции – *Neisseria gonorrhoea*,

Trichomonas vaginalis, *Gardnerella vaginalis* – диагностировали стандартным бактериоскопическим методом в лаборатории Читинского областного онкологического диспансера. Соскобы цервикального эпителия производили отдельными одноразовыми, стерильными зондами до проведения комплексного обследования и лечения заболеваний шейки матки.

Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – ошибка среднего. Для оценки статистически значимых различий полученных данных использовали критерий Стьюдента, критический уровень значимости принимался равным или менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами установлено, что распространенность папилломавирусной инфекции среди обследованных женщин составила $63,6 \pm 2,7\%$ (201 случай). У здоровых женщин HPV выявлялся в 14 ($28,0 \pm 6,3\%$) случаях, при фоновой патологии шейки матки – в 32 ($42,1 \pm 5,7\%$), при дисплазии – в 53 ($64,6 \pm 5,3\%$) и при цервикальном раке – в 102 ($94,4 \pm 2,2\%$) случаях (табл. 1).

Средний возраст здоровых женщин, у которых был типирован HPV, составил $37,4 \pm 9,5$ года, доброкачественные заболевания цервикального эпителия, ассоциированные с HPV, встречались в возрасте $33,2 \pm 6,5$ года, предраковые поражения – $34,7 \pm 8,1$ лет, рак шейки матки – $40,9 \pm 11,0$ 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.

Взаимосвязи HPV с образовательным, социальным статусом женщин, наличием зарегистрированного брака и соматическими заболеваниями нами не было выявлено.

Обнаружено, что HPV-инфекция была достаточно широко распространена не только у пациенток с заболеваниями шейки матки, но и среди женщин, не имеющих в настоящее время изменений цервикального эпителия, что может рассматриваться в качестве критерия многократно повышенного риска возникновения предраковых и злокачественных поражений шейки матки.

При проведении генотипирования HPV (рис. 1), было отмечено, что у здоровых женщин и у больных фоновыми заболеваниями шейки матки преобладающими были 6 и 11 типы HPV, связанные с низким онкогенным риском [2]. У пациенток с предраковыми поражениями цервикального эпителия наиболее часто встречались 16, 18 и 33 типы HPV, которые принято рассматривать как типы высокого канцерогенного риска [2]. При карциноме шейки матки преобладающим был 18 тип HPV, несколько реже выявлялись 16 и 33 типы HPV. Примечательно, что в ряде исследований цервикальный канцерогенез в большинстве случаев связывают с HPV 16 типа [2, 6]. Кроме того, учитывая, что HPV 16 – наиболее часто встречаемый вариант вирусного генотипа при цервикальном раке, то в большинстве случаев сквамозного рака также обнаруживаются HPV 16 типа, в то время как HPV 18 типа чаще встречается при железистых опухолях шейки матки [6]. В нашем исследовании плоскоклеточный рак в 99 ($91,7 \pm 2,7\%$) случаях был связан с HPV 18 типа и в 9 ($8,3 \pm 2,7\%$) случаях аденокарцином были выявлены 18 и 16 типы HPV.

При изучении взаимосвязи между вирусами папиллом и стадией заболевания было отмечено, что тяжелая дисплазия и внутриэпителиальный рак цервикального эпителия чаще развивались на фоне 16 типа HPV – в 57 ($52,8 \pm 4,8\%$) случаев. В инвазивных опухолях шейки матки в 42

Таблица 1
Определение типов HPV в цервикальном эпителии здоровых женщин и пациенток с заболеваниями шейки матки

Тип HPV (% инфицированных)	Группы обследованных, число обследованных (n)			
	Здоровые (n = 50)	Фоновые заболевания (n = 76)	Цервикальная дисплазия (n = 82)	Рак шейки матки (n = 108)
6	12,0 ± 4,6	6,6 ± 2,8	–	–
11	8,0 ± 3,8	11,8 ± 3,7	1,2 ± 1,2	–
16	4,0 ± 2,8	5,3 ± 2,6	26,8 ± 4,9	22,2 ± 4,0
18	2,0 ± 2,0	9,2 ± 3,3	18,3 ± 4,3	50,9 ± 4,8
31	–	–	4,9 ± 2,4	1,9 ± 1,3
33	–	6,6 ± 2,8	12,2 ± 3,6	16,7 ± 3,6
35	–	1,3 ± 1,3	1,2 ± 1,2	2,8 ± 1,6
45	2,0 ± 2,0	1,3 ± 1,3	–	–
Всего	28,0 ± 6,3	42,1 ± 5,7	64,6 ± 5,3	94,4 ± 2,2

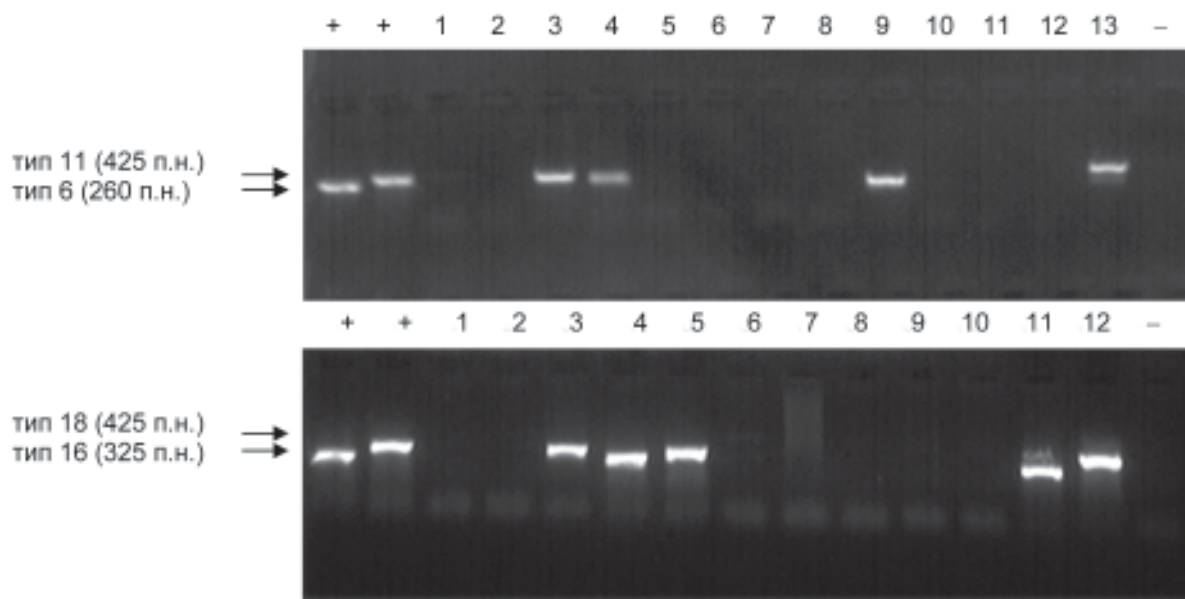


Рис. 1. Электрофоретический анализ при определении типов HPV методом ПЦР.

($38,9 \pm 4,7$ %) случаях был выявлен 18 тип и в 18 ($16,7 \pm 3,6$ %) – 33 тип HPV.

Известно, что папилломавирусная инфекция относится к заболеваниям, передаваемым половым путем [2]. Нами проведено исследование взаимосвязи HPV с другими генитальными инфекциями. Обнаружено, что в 71 ($22,5 \pm 2,3$ %) случае HPV высокого риска сочетались с цитомегаловирусной инфекцией, в 42 ($13,3 \pm 1,9$ %) – с вирусом простого герпеса. У 22 ($6,9 \pm 1,4$ %) пациенток с HPV был обнаружен трихомониаз, у 13 ($4,1 \pm 1,1$ %) – генитальный хламидиоз, у 5 ($1,6 \pm 0,7$ %) – гонорея. Неспецифический бактериальный кольпит был диагностирован у 60 ($19,0 \pm 2,2$ %) женщин, инфицированных HPV, у 44 ($13,9 \pm 1,9$ %) - генитальный кандидоз.

В заключение необходимо отметить, что в последние годы складывается принципиально новая стратегия профилактики и лечения заболеваний шейки матки, основанная на более точном понимании этиологической значимости HPV, предполагающая определение отдельных генотипов HPV и связанных с ними особенностей поражения цервикального эпителия и потенциального риска злокачественной трансформации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии / Я.В. Бохман. – Л.: Медицина, 1989. – 464 с.
2. Мазуренко Н.Н. Роль вирусов папиллом в канцерогенезе шейки матки / Н.Н. Мазуренко // Современная онкология. – 2003. – Т. 5, № 1. – С. 7–10.
3. Хейди М. Бауэр. Применение ПЦР для диагностики папилломавирусных инфекций гениталий / Хейди М. Бауэр, Е. Грир, М. Мишель Мано // Молекулярная клиническая диагностика. Методы: Под ред. С. Херрингтон, Дж. Макги. – М.: Мир, 1999. – 558 с.
4. Хансон К.П. Современные представления о канцерогенезе рака шейки матки / К.П. Хансон, Е.Н. Имянитов // Практическая онкология. – 2002. – Т. 3, № 3. – С. 145–155.
5. Biology of human papillomaviruses / H.R. McMurrey, D. Nguyen, T.F. Westbrook et al. // Int. J. Exp. Pathol. – 2001. – Vol. 82. – P. 15–33.
6. Kaufman R.H. HPV-infection and cervical carcinoma / R.H. Kaufman, E. Adam, K. Vonka // Clin. Obstet. Gynaecol. – 2000. – Vol. 43 (2). – P. 363–380.
7. Tying S.K. Human papillomavirus infections: epidemiology, pathogenesis, and host immune response / S.K. Tying // J. Amer. Acad. Dermatol. – 2000. – Vol. 43. – P. 218–226.