

# Особенности клинического течения папилломавирусной инфекции в зависимости от количественных показателей вирусов папилломы человека высокого онкогенного риска

М.Р. Рахматулина<sup>1</sup>, Н.В. Большенко<sup>2</sup>, Д.А. Куевда<sup>3</sup>, О.Б. Трофимова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

<sup>2</sup> ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России 123995, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

<sup>3</sup> ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3 А

**Цель исследования.** Изучение зависимости клинического течения папилломавирусной инфекции (ПВИ) и цитологических особенностей поражения слизистой оболочки шейки матки от количественных показателей вирусов папилломы человека (ВПЧ).

**Материал и методы.** В исследование включены 175 пациенток женского пола, инфицированных ВПЧ высокого онкогенного риска: 125 женщин с клиническими формами ПВИ и 50 женщин с субклиническими и латентными формами заболевания. Лабораторные исследования проводились методом полимеразной цепной реакции, в том числе в режиме реального времени, для количественного определения ВПЧ. Цитологическое исследование соскобов со слизистой оболочки экзоцервикса и эндоцервикса проводилось по Лейшман I с интерпретацией по системе Bethesda.

**Результаты.** Установлена ассоциация клинических форм ПВИ с инфицированием двумя и более генотипами ВПЧ, латентных и субклинических форм заболевания — с инфицированием одним генотипом ВПЧ, при этом преобладающим в структуре ВПЧ высокого онкогенного риска являлся ВПЧ генотипа 16. Показано, что у пациенток, инфицированных двумя и более генотипами ВПЧ, а также с субклиническими и латентными формами заболевания показатели вирусной нагрузки достоверно выше, чем у больных аногенитальными бородавками и инфицированных одним генотипом ВПЧ. Более высокие показатели вирусной нагрузки ВПЧ также регистрировались при персистирующем течении ПВИ и у пациенток с выраженными интраэпителиальными поражениями шейки матки (H-SIL).

**Заключение.** В группе риска развития выраженных эпителиальных поражений слизистой оболочки шейки матки находятся женщины с латентными и субклиническими формами, персистирующим течением ПВИ, инфицированные двумя и более генотипами ВПЧ высокого онкогенного риска. Количественные показатели ВПЧ более 5 lg копий ДНК ВПЧ на 100 тыс. клеток являются неблагоприятным прогностическим фактором развития интраэпителиальных поражений слизистой оболочки шейки матки и обуславливают необходимость проведения дополнительного обследования (кольпоскопического, цитологического) с целью исключения их возникновения.

**Ключевые слова:** **генотипирование, количественное определение вирусов папилломы человека высокого онкогенного риска, папилломавирусная инфекция, цитологическое исследование, онкологическая патология.**

# Particular features of the clinical course of the papilloma viral infection depending on quantitative indices of human papilloma viruses of a high carcinogenic risk

M.R. Rakhmatulina<sup>1</sup>, N.V. Bolshenko<sup>2</sup>, D.A. Kuevda<sup>3</sup>, O.B. Trofimova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of healthcare of the Russian Federation Korolenko str., 3, bldg 6, Moscow, 107076, Russia

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Postgraduate Studies, Ministry of Health Russian Federation, Barrikadnaya str., 2/1, Moscow, 123995, Russia

<sup>3</sup> Central Research Institute of Epidemiology, Russian Inspectorate for Protection of Consumer Right and Human Welfare Novogireevskaya str., 3 A, Moscow, 111123, Russia

**Goal of the study.** To study the dependence of the clinical course of the papilloma viral infection and cytological characteristics of lesions in the cervical mucosa on the quantitative indices of human papilloma virus (HPV).

**Materials and methods.** The study involved 175 female patients with HPV of a high carcinogenic risk including 125 subjects with clinical forms of the papilloma viral infection (PVI) and 50 subjects with subclinical and latent forms of the disease. Laboratory tests were carried out with the use of the polymerase chain reaction including real-time PCR for the quantitative determination of HPV. Cytological examinations of scrapes from the exocervical and endocervical mucosa were carried out according to Leishman I, and the results were interpreted according to Bethesda.

**Results.** The authors established an association between clinical forms of PVI and infection with two or more HPV genotypes, and latent and subclinical forms of the disease and infection with one HPV genotype; HPV Genotype 16 prevails within the structure of HPV of a high carcinogenic risk. It was shown that patients infected with two or more HPV genotypes as well as subjects with subclinical and latent forms of the disease underwent reliably higher viral loads than subjects with anogenital warts and patients infected with one HPV genotype only. A higher HPV viral load was also noted in case of a persisting course of PVI and in patients with high-grade squamous intraepithelial lesions (H-SIL).

**Conclusion.** Women with latent and subclinical forms, persistent PVI course and infected with two or more HPV genotypes of a high carcinogenic risk belong to the high-risk group developing expressed epithelial affections in the cervical mucosa. Quantitative HPV indices exceeding 5 lg of copies of HPV DNA per 100,000 cells belong to unfavorable predictors for the development of intraepithelial affections in the cervical mucosa and stipulate the need to conduct an additional examination (colposcopy or cytology) to exclude their development.

**Key words:** genotyping, quantitative determination of the human papilloma virus of a high carcinogenic risk, papilloma viral infection, cytologic examination, cancer pathology.

Corresponding author: sanabol@mail.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2014; 3: 95—104.

■ Вирус папилломы человека (ВПЧ), являющийся этиологическим агентом аногенитальных (венерических) бородавок, относится к высококонтагиозным мукозотропным и дерматотропным вирусам, передаваемым от человека к человеку при оральном, генитальном и анальном половых контактах, а также контактно-бытовым и вертикальным путями.

По данным официальной государственной статистики, в Российской Федерации за последние 5 лет не отмечено роста уровня заболеваемости аногенитальными бородавками (в 2007 г. зарегистрировано 33,9 случая заболевания на 100 тыс. населения, в 2012 г. — 26,0 на 100 тыс. населения). Однако эти показатели не отражают истинную картину инфицированности ВПЧ, так как не регистрируются субклинические и латентные формы папилломавирусной инфекции (ПВИ) [1—3].

Учитывая ассоциацию ВПЧ высокого онкогенного риска с интраэпителиальными поражениями шейки матки, а также их прогрессией до инвазивного цервикального рака, существует серьезная угроза репродуктивному здоровью лиц, инфицированных ВПЧ. Согласно данным Центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, в 2012 г. онкологические заболевания репродуктивной системы у женщин занимали первое место в общей структуре онкологической патологии (38%) и второе место в структуре смертности от онкологических заболеваний (32,4%). За последние 10 лет число впервые установленных диагнозов злокачественных новообразований шейки матки возросло на 26,6%, а показатель смертности от них увеличился на 4,95% [4].

Одним из методов ранней профилактики рака шейки матки является проведение цитологического скрининга. По данным зарубежных исследователей, за последние 50 лет обследование женщин с целью выявления атипичных клеток с использованием цитологического метода Папаниколау (ПАП-мазок) на три четверти уменьшило заболеваемость раком шейки матки [5].

С 1988 г. интерпретация цитологических мазков проводится по системе Bethesda, подразделяющей плоскоклеточные интраэпителиальные поражения (squamous intraepithelial lesion — SIL) на две категории: низкой (low) и высокой (high grade) степени [6, 7]. Согласно этой классификации выделяют:

- цитологическую картину в пределах нормы — доброкачественные изменения клеток и реактивные изменения;
- ASC-US (atypical squamous cells of undetermined significance) — клеточные элементы, трудно поддающиеся классификации (атипичные клетки плоского эпителия неопределенного значения);
- L-SIL (Low grade squamous intraepithelial lesion) — плоскоклеточные интраэпителиальные поражения

низкой степени тяжести, объединяющие цитологические изменения, указывающие на слабую цервикальную интраэпителиальную неоплазию (CIN I — cervical intraepithelial neoplasia), и индуцированные ВПЧ морфологические изменения;

- H-SIL (High grade squamous intraepithelial lesion) — плоскоклеточные интраэпителиальные поражения высокой степени тяжести: умеренная (CIN II) и тяжелая цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN III), карцинома *in situ*;
- инвазивный рак.

Несмотря на то что применение цитологического метода остается приоритетным в скрининге патологических процессов слизистой оболочки шейки матки, нельзя исключать ложноположительные и ложноотрицательные результаты исследования данным методом. Целесообразным в этом случае представляется применение молекулярно-биологических методов исследования для идентификации ВПЧ в качестве первичного скрининга в популяции с целью формирования групп риска онкопатологии шейки матки и разработка критериев раннего выявления и прогнозирования патологических процессов, ассоциированных с ВПЧ.

**Целью настоящего исследования** явилось изучение клинического течения ПВИ и цитологических особенностей поражения слизистой оболочки шейки матки в зависимости от количественных показателей ВПЧ.

## Материал и методы

В исследование были включены 175 пациенток женского пола, инфицированных ВПЧ высокого онкогенного риска, которые были разделены на две группы: 1-ю группу составили 125 женщин с клиническими формами ПВИ (аногенитальными бородавками), 2-ю группу — 50 женщин с субклиническими и латентными формами заболевания.

Исследование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) для идентификации ВПЧ проводилось с интервалом 3—6 мес. Критерием транзитной ПВИ являлись отрицательные результаты исследования в течение 18 мес. наблюдения, критерием персистирующей ПВИ — трехкратное и более определение положительных результатов на ВПЧ при наблюдении более 18 мес.

Всем пациенткам было проведено клинико-лабораторное обследование, включавшее ПЦР для идентификации *Herpes simplex virus*, *Human papillomavirus*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Cytomegalovirus* и ПЦР в реальном времени для количественного определения 12 генотипов ВПЧ: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59. Вирусная нагрузка рассчитывалась как количество копий ДНК ВПЧ, отнесенное к количеству клеток человека.

Цитологическое исследование соскобов со слизистой оболочки экзоцервикса и эндоцервикса проводилось по Лейшман I с интерпретацией по системе Bethesda после исключения инфекций, передаваемых половым путем, и при отсутствии признаков воспалительной реакции.

### Результаты исследования

Средний возраст пациенток 1-й группы составил  $24,77 \pm 6,06$  года (медиана 24 года), пациенток 2-й группы —  $30,32 \pm 8,73$  года (медиана 29,5 года). При этом у пациенток в возрасте до 25 лет достоверно чаще (56,8%) регистрировались клинические формы заболевания, чем субклинические и латентные формы ( $p < 0,0001$ ). Субклинические и латентные формы ПВИ, в свою очередь, чаще выявлялись у пациенток в возрасте от 25 до 34 лет ( $p = 0,09$ ) (табл. 1).

По данным физикального осмотра установлено, что аногенитальные бородавки локализовались в области вульвы у 85 (68%) пациенток 1-й группы, на слизистой оболочке влагалища — у 3 (2,4%) больных; сочетанное расположение аногенитальных бородавок наблюдалось у 37 (29,6%) пациенток: на вульве и слизистой оболочке влагалища — у 19 (15,2%), на вульве и в области наружного отверстия уретры — у 5 (4%), на вульве и промежности — у 5 (4%), на вульве, слизистой оболочке влагалища и промежности — у 4 (3,2%), на вульве, промежности и в анальной области — у 1 (0,8%), на вульве и больших половых губах — у 1 (0,8%), в области промежности и ануса — у 1 (0,8%) пациентки. Достоверных различий по площади поражения аногенитальными бородавками выявлено не было: у 61 (48,8%) пациентки площадь поражения со-

ставляла до  $2,5 \text{ см}^2$ , у 20 (16%) — от 2,5 до  $4,5 \text{ см}^2$ , у 44 (35,2%) — более  $4,5 \text{ см}^2$ .

При сравнительном изучении клинического течения ПВИ у женщин 1-й и 2-й групп также не было установлено достоверных различий: транзиторная инфекция была выявлена у 50 (40%) пациенток 1-й группы и у 17 (34%) пациенток 2-й группы, персистирующая инфекция — у 75 (60%) и у 33 (66%) пациенток соответственно.

Согласно результатам лабораторных исследований, у пациенток 1-й группы достоверно чаще по сравнению с пациентками 2-й группы выявляли инфицирование двумя и более генотипами ВПЧ высокого онкогенного риска — у 76 (60,8%) и 17 (34%) пациенток соответственно ( $p = 0,00031$ ). У пациенток 2-й группы, напротив, достоверно чаще регистрировалось инфицирование одним генотипом ВПЧ высокого онкогенного риска — 33 (66,0%) ( $p = 0,0031$ ) (табл. 2).

Инфицирование ВПЧ генотипа 16 у обследованных пациенток выявляли достоверно чаще, чем инфицирование другими генотипами ВПЧ высокого онкогенного риска. При инфицировании одним генотипом у пациенток 2-й группы ВПЧ 16 выявляли в 2 раза чаще, чем у пациенток 1-й группы, — у 16 (32%) и 18 (14,4%) соответственно. При инфицировании двумя и более генотипами ВПЧ также превалировал генотип 16 — у 40 (32%) и 12 (24%) соответственно. По частоте выявления других генотипов ВПЧ высокого онкогенного риска достоверных различий не выявлено (рис. 1).

При микстинфекции ВПЧ в обеих группах преобладало инфицирование двумя генотипами ВПЧ высокого онкогенного риска: у 42 (55,3%) пациенток 1-й группы и у 8 (47%) больных 2-й группы. Реже идентифици-

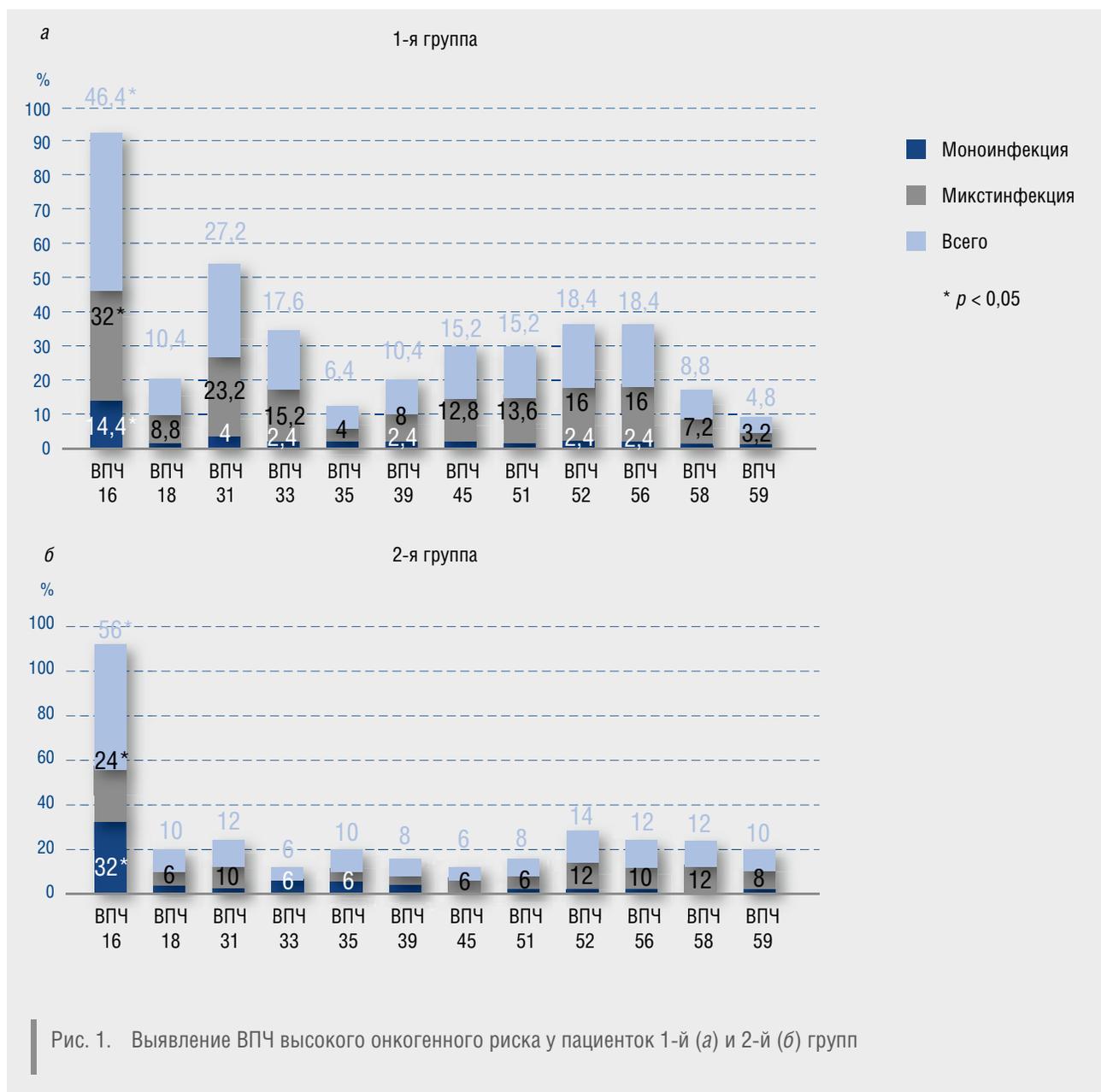
Таблица 1 Возрастные особенности пациенток с ПВИ

Группа пациенток с ПВИ	< 25 лет		25—34 года		> 35 лет		Среднее $\pm$ стандартное отклонение	Медиана
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
1-я ( $n = 125$ )	71	56,8*	45	36	9	7,2	$24,77 \pm 6,06$	24
2-я ( $n = 50$ )	12	24	25	50*	13	26	$30,32 \pm 8,73^*$	29,5

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3, 5, 7: \*  $p < 0,05$ .

Таблица 2 Частота инфицирования ВПЧ высокого онкогенного риска пациенток 1-й и 2-й групп

ВПЧ высокого онкогенного риска	1-я группа ( $n = 125$ )		2-я группа ( $n = 50$ )		$p$
	абс.	%	абс.	%	
Один генотип ВПЧ ( $n = 80$ )	49	39,2	33	66*	0,0031*
Два и более генотипа ВПЧ ( $n = 95$ )	76	60,8*	17	34	0,00031*
$p$		0,0007*		0,0052*	



ровали три генотипа ВПЧ — у 17 (22,4%) пациенток 1-й группы и у 2 (11,8%) больных 2-й группы, четыре генотипа — у 8 (10,5%) и 5 (29,4%) соответственно, пять генотипов — у 8 (10,5%) и 1 (5,9%) соответственно, шесть генотипов — у 1 (1,3%) и 1 (5,9%) соответственно (табл. 3).

При инфицировании одним генотипом ВПЧ достоверных различий вирусной нагрузки у пациенток 1-й и 2-й групп не выявлено: у пациенток 1-й группы вирусная нагрузка составила  $3,83 \pm 1,75$  lg копий ДНК ВПЧ на 100 тыс. клеток (медиана 3,94), а у пациенток 2-й группы —  $3,13 \pm 2,24$  lg копий ДНК ВПЧ на

100 тыс. клеток (медиана 3,85) ( $p = 0,16$ ). Однако при инфицировании двумя и более генотипами ВПЧ достоверно более высокими были показатели вирусной нагрузки у пациенток 2-й группы ( $5,54 \pm 1,63$  lg копий ДНК ВПЧ на 100 тыс. клеток [медиана 6,10]) по сравнению с пациентками 1-й группы ( $4,66 \pm 1,51$  lg копий ДНК ВПЧ на 100 тыс. клеток [медиана 4,79]) ( $p = 0,05$ ) (табл. 4).

Таким образом, преобладающим в структуре ВПЧ высокого онкогенного риска у пациенток обеих групп являлся ВПЧ генотипа 16. Клинические формы ПВИ (аногенитальные бородавки) ассоциировались



Рис. 2. Результаты цитологического исследования соскобов со слизистой оболочки шейки матки у пациенток 1-й и 2-й групп

Таблица 3

Частота выявления двух и более генотипов ВПЧ высокого онкогенного риска у пациенток 1-й и 2-й групп

ВПЧ высокого онкогенного риска	1-я группа (n = 76)		2-я группа (n = 17)	
	абс.	%	абс.	%
Два генотипа	42	55,3*	8	47*
Три генотипа	17	22,4	2	11,8
Четыре генотипа	8	10,5	5	29,4
Пять генотипов	8	10,5	1	5,9
Шесть генотипов	1	1,3	1	5,9

Таблица 4

Показатели вирусной нагрузки при моно- и микстинфицировании ВПЧ (lg копий ДНК ВПЧ на 100 тыс. клеток)

ВПЧ высокого онкогенного риска	1-я группа (n = 125)		2-я группа (n = 50)		p
	среднее ± стандартное отклонение	медиана	среднее ± стандартное отклонение	медиана	
Один генотип ВПЧ	3,83 ± 1,75	3,94	3,13 ± 2,24	3,85	0,16
Два и более генотипа ВПЧ	4,66 ± 1,51*	4,79	5,54 ± 1,63*	6,10	0,05*
p	0,007*		0,0001*		

Примечание. Здесь и в табл. 6: \*  $p \leq 0,05$ .

с инфицированием двумя и более генотипами ВПЧ, латентные и субклинические формы заболевания — с инфицированием одним генотипом ВПЧ. У пациенток, инфицированных двумя и более генотипами ВПЧ высокого онкогенного риска, показатели вирусной нагрузки были достоверно выше, чем у пациенток, инфицированных одним генотипом ВПЧ. При этом у пациенток с субклиническими и латентными формами заболевания регистрировались достоверно более высокие показатели вирусной нагрузки, чем у больных аногенитальными бородавками при инфицировании двумя и более генотипами ВПЧ.

При изучении особенностей клинического течения заболевания установлено, что при транзитной ПВИ в обеих группах инфицирование одним генотипом ВПЧ высокого онкогенного риска выявляли чаще, чем при персистирующей инфекции, — у 40 (59,7%) и 40 (37,1%) пациенток соответственно ( $p = 0,004$ ), и чаще, чем при инфицировании двумя и более генотипами ВПЧ высокого онкогенного риска, — у 25 (37,3%) ( $p = 0,01$ ). При персистирующей инфекции, напротив, чаще выявляли инфицирование двумя и более генотипами ВПЧ высокого онкогенного риска — у 68 (62,9%), чем при транзитной ПВИ, — у 25 (37,3%) ( $p = 0,0012$ ), и чаще, чем моноинфекцию, — у 40 (37,1%) ( $p = 0,0002$ ) (табл. 5).

Вирусная нагрузка составляла при транзитном течении ПВИ от 1,86 до 6,53 lg копий ДНК ВПЧ на 100 тыс. клеток, среднее —  $5,03 \pm 1,32$  (медиана 5,21)

( $p = 0,009$ ), при персистирующем течении — от 0,92 до 7,46 lg копий ДНК ВПЧ на 100 тыс. клеток, среднее —  $4,83 \pm 1,55$  (медиана 4,86) ( $p = 0,05$ ). Таким образом, количественные показатели вирусной нагрузки не имели достоверных различий при транзитной и персистирующей ПВИ ( $p = 0,53$ ) (табл. 6).

С целью изучения характера патологических изменений слизистой оболочки шейки матки, ассоциированных с ВПЧ, было проведено цитологическое исследование соскобов со слизистой оболочки эктоцервикса и эндоцервикса. При этом установлено, что цитологические результаты без патологических изменений и со слабовыраженными интраэпителиальными поражениями достоверно чаще определялись у пациенток 1-й группы в возрастной группе моложе 25 лет (норма — у 28,8% обследованных,  $p = 0,04$ ; L-SIL — у 28% обследованных,  $p = 0,002$ ) и у пациенток 2-й группы в возрасте старше 35 лет (норма — у 12% обследованных,  $p = 0,05$ ; L-SIL — у 10% обследованных,  $p = 0,002$ ). Цитологические результаты с выраженными интраэпителиальными поражениями (H-SIL) определялись у пациенток 2-й группы чаще, чем у пациенток 1-й группы, но не имели достоверных различий. Так, в возрастной группе моложе 25 лет выраженные интраэпителиальные поражения (H-SIL) у пациенток 1-й группы не были зафиксированы, в отличие от пациенток 2-й группы (одна пациентка в возрасте 24 лет с раком шейки матки,  $p < 0,06$ ), в возрастной группе от 25 до 34 лет H-SIL были выявлены у 4,8 и 8% паци-

Таблица 5

Частота выявления ВПЧ высокого онкогенного риска у пациенток с транзитной и персистирующей ПВИ

ВПЧ высокого онкогенного риска	Транзитная ПВИ ( $n = 67$ )		Персистирующая ПВИ ( $n = 108$ )		$p$
	абс.	%	абс.	%	
Один генотип ВПЧ	40	59,7*	40	37,1	0,004*
Два и более генотипа ВПЧ	25	37,3	68	62,9*	0,0012*
$p$		0,01*		0,0002*	

Таблица 6

Показатели вирусной нагрузки у пациенток при транзитной и персистирующей ПВИ (lg копий ДНК ВПЧ на 100 тыс. клеток)

ВПЧ высокого онкогенного риска	Транзитная ПВИ ( $n = 67$ )		Персистирующая ПВИ ( $n = 108$ )		$p$
	среднее $\pm$ стандартное отклонение	медиана	среднее $\pm$ стандартное отклонение	медиана	
Один генотип ВПЧ	$3,94 \pm 1,69$	4,14	$4,17 \pm 1,63$	4,03	0,56
Два и более генотипа ВПЧ	$5,03 \pm 1,32^*$	5,21	$4,83 \pm 1,55^*$	4,86	0,55
$p$		0,009*		0,05*	

енток соответственно ( $p = 0,41$ ), в возрастной группе 35 лет и старше — у 2,4 и 4% пациенток соответственно ( $p = 0,57$ ) (рис. 2).

Нормальные результаты цитологического исследования были выявлены у 18,4% пациенток с транзиторным течением и у 29,7% пациенток с персистирующим течением папилломавирусной инфекции и не имели достоверных различий. Слабовыраженные интраэпителиальные поражения (L-SIL) достоверно чаще выявляли у пациенток при персистирующем (32,6%), чем при транзиторном течении папилломавирусной инфекции (8,6%) ( $p < 0,05$ ). Выраженные интраэпителиальные поражения (H-SIL) были выявлены только при персистирующем течении папилломавирусной инфекции (9,7%) (рис. 3).

Показатели вирусной нагрузки у пациенток с результатами цитологического исследования, соответ-

ствующими норме, составили  $4,35 \pm 1,72$  lg копий ДНК ВПЧ на 100 тыс. клеток (медиана 4,40), при слабовыраженных интраэпителиальных поражениях (L-SIL) —  $4,56 \pm 1,58$  lg копий ДНК ВПЧ на 100 тыс. клеток (медиана 4,77), при выраженных интраэпителиальных поражениях (H-SIL) —  $5,22 \pm 0,93$  lg копий ДНК ВПЧ на 100 тыс. клеток (медиана 5,46), при ASC-US — 4,8 lg копий ДНК ВПЧ на 100 тыс. клеток (табл. 7).

Таким образом, показатели вирусной нагрузки коррелировали с выраженностью патологических изменений слизистой оболочки шейки матки и были достоверно выше у пациенток с выраженными интраэпителиальными поражениями (H-SIL) по сравнению с показателями вирусной инфекции при нормальных результатах цитологического исследования ( $p = 0,006$ ) и при слабовыраженных интраэпителиальных поражениях (L-SIL) ( $p = 0,03$ ).

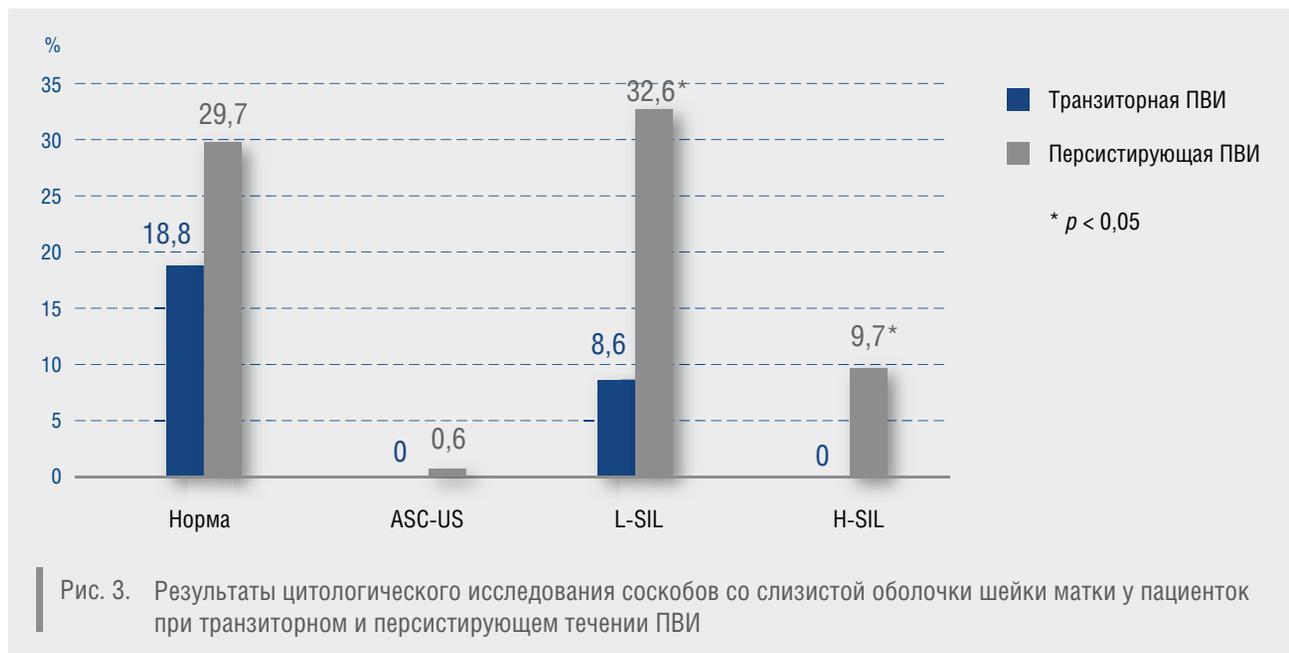


Таблица 7

Результаты цитологического исследования и показатели вирусной нагрузки у пациенток с ПВИ ( $n = 175$ )

Результат цитологического исследования	Возраст		lg копий ДНК ВПЧ на 100 тыс. клеток	
	среднее $\pm$ стандартное отклонение	медиана	среднее $\pm$ стандартное отклонение	медиана
Норма ( $n = 87$ ; 49,7%)	26,14 $\pm$ 7,48	25	4,35 $\pm$ 1,72	4,40
ASC-US ( $n = 1$ ; 0,6%)		26		4,80
L-SIL ( $n = 70$ ; 40,0%)	25,29 $\pm$ 6,80	24	4,56 $\pm$ 1,58	4,77
H-SIL ( $n = 17$ ; 9,7%), в том числе рак ( $n = 10$ )	31,88 $\pm$ 7,03	31	5,22 $\pm$ 0,93*	5,46

Определенный интерес представляет изучение частоты выявления генотипов ВПЧ высокого онкогенного риска при онкологической патологии шейки матки у пациенток с ПВИ. В нашем исследовании при наблюдении за пациентками, у которых в динамике был выявлен рак шейки матки ( $n = 10$ ), ВПЧ типа 16 идентифицировали у 7 (70%) больных: у 3 пациенток 1-й группы и у 4 пациенток 2-й группы. Кроме этого, были выявлены ВПЧ генотипа 33 — у 1 (10%) пациентки 2-й группы, ассоциации ВПЧ генотипов 16 и 31 — у 1 (10%) пациентки 1-й группы и ВПЧ генотипов 31 и 33 — у 1 (10%) пациентки 1-й группы.

Таким образом, в настоящем исследовании у пациенток с онкологической патологией шейки матки достоверно чаще выявляли ВПЧ 16, однако эти показатели могут быть обусловлены преобладанием данного генотипа в исследуемой выборке в целом: у 58 (46,4%) пациенток 1-й группы и у 28 (56%) пациенток 2-й группы (см. рис. 1).

### Обсуждение

Метод ПЦР в настоящее время широко применяется для идентификации возбудителей инфекций, передаваемых половым путем, в том числе ВПЧ. Научные исследования последних лет свидетельствуют о высокой чувствительности метода для определения ВПЧ высокого онкогенного риска в качестве первичного скринингового теста прогнозирования рака шейки матки по сравнению с цитологическим исследованием, особенно у женщин в возрасте 30 лет и старше [8—11]. Совместное применение количественного теста для идентификации ВПЧ и цитологического ПАП-теста во многих странах позволило улучшить показатели выявления онкопатологии шейки матки и увеличить интервалы между обследованиями до 5—7 лет [12—14]. Однако в Российской Федерации наиболее часто используется «качественный» вариант постановки ПЦР, имеющий более доступную стоимость по сравнению с ПЦР в реальном времени, но не позволяющий определить количественные показатели вируса в исследуемом материале и прогнозировать течение заболевания.

Результаты настоящего исследования продемонстрировали, что клиническое течение ПВИ зависит от ряда факторов. Так, клинические формы заболевания и персистирующее течение инфекции достоверно чаще выявлялись при инфицировании двумя и более генотипами ВПЧ, субклинические и латентные формы с транзитным течением инфекционного процесса, напротив, чаще регистрировались у женщин, инфицированных одним генотипом вируса. При этом не установлено достоверной зависимости течения заболевания

от генотипа ВПЧ, а также его взаимосвязи с клинической картиной ПВИ.

Показатели вирусной нагрузки в нашем исследовании зависели от моно- или микстинфицирования ВПЧ и имели более высокие показатели при инфицировании двумя и более генотипами у пациенток с латентными и субклиническими формами инфекции, а также при персистирующем течении ПВИ и у пациенток с выраженными интраэпителиальными поражениями (H-SIL). Обращало на себя внимание, что клинические формы ПВИ достоверно чаще ассоциировались с инфицированием двумя и более генотипами ВПЧ, но показатели вирусной нагрузки при этом регистрировались более низкие, чем при латентных и субклинических формах заболевания.

По данным мировой статистики [15], до 70% случаев онкологической патологии шейки матки, ассоциированной с ВПЧ, вызваны ВПЧ генотипами 16 и 18. Однако в нашем исследовании ВПЧ типа 18 при H-SIL не определялись, а преобладающим в структуре являлся ВПЧ 16. При этом была установлена достоверная ассоциация показателей вирусной нагрузки и результатов цитологического исследования слизистой оболочки шейки матки: при выраженных интраэпителиальных поражениях (H-SIL) вирусная нагрузка была более интенсивной, чем при слабовыраженных интраэпителиальных поражениях, и превышала  $5,44 \pm 1,29$  Ig копий ДНК ВПЧ на 100 тыс. клеток (медиана 5,56).

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют выделить группы риска развития выраженных эпителиальных поражений слизистой оболочки шейки матки при инфицировании ВПЧ и разработать критерии раннего прогнозирования их возникновения.

### Заключение

Клиническое течение ПВИ и показатели вирусной нагрузки зависят от моно- или микстинфицирования ВПЧ. В группе риска развития выраженных эпителиальных поражений слизистой оболочки шейки матки находятся женщины с латентными и субклиническими формами ПВИ, инфицированные двумя и более генотипами ВПЧ высокого онкогенного риска, а также пациентки с персистирующим течением ПВИ.

Количественные показатели ВПЧ более 5 Ig копий ДНК ВПЧ на 100 тыс. клеток являются неблагоприятным прогностическим фактором развития выраженных интраэпителиальных поражений слизистой оболочки шейки матки и обуславливают необходимость проведения дополнительного обследования (кольпоскопического, цитологического) с целью исключения их возникновения. ■

## Литература

1. Kuznetsova Y.N., Evstigneyeva N.P., Oboskalova T.A. Complex therapy of clinical manifestations of urogenital papilloma-virus infection. Modern probl dermatovenerol, immunol and med cosmetol 2009; 3 (6): 27—31. [Кузнецова Ю.Н., Евстигнеева Н.П., Обоскалова Т.А. Комплексная терапия манифестных проявлений папилломавирусной инфекции урогенитального тракта. Современн пробл дерматовенерол, иммунол и врач косметол 2009; 3 (6): 27—31.]
2. Soloviyov A.M. Immunotherapy with isoprinosine as an adjuvant or independent method of treatment for patients with papilloma viral infection. Vestn dermatol i venerol 2011; 5: 146—151. [Соловьев А.М. Иммунотерапия изопринозином как адьювантный или самостоятельный способ лечения больных папилломавирусной инфекцией. Вестн дерматовенерол и венерол 2011; (5): 146—151.]
3. Rahmatulina M.R. Experience of the combined therapy of anogenital (veneral) warts. Vestn dermatol i venerol 2012; 4: 105—110. [Рахматулина М.Р. Опыт комплексной терапии аногенитальных (венерических) бородавок. Вестн дерматол и венерол 2012; (4): 105—110.]
4. Kaprin A.D. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2012 godu (zabolevaemost' i smertnost') / Pod redaktsiyey A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoy. M: FGBU «MNIОI im. P.A. Gertsena» Minzdrava Rossii, 2014. [Каприн А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2012 г. (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2014.]
5. Mayrand M.-H., Duarte-Franco E., Rodrigues I. et al. Human Papillomavirus DNA versus Papanicolaou Screening Tests for Cervical Cancer. New England Journal of Medicine 2007; 357: 1579—1588.
6. Solomon D., Nayar R. The Bethesda System for reporting cervical cytology. Definition, criteria, and explanatory notes. Springer 2004; XXIII: 191.
7. Minkina G.N., Shabalova I.P. Klassifikatsiya patologicheskikh izmeneniy sheyki matki. Morfologicheskaya terminologiya. Profilaktika raka sheyki matki. Rukovodstvo dlya vrachey pod redaktsiyey G.T. Sukhikh. M: 2012. 38—45. [Минкина Г.Н., Шабалова И.П. Классификация патологических изменений шейки матки. Морфологическая терминология. Профилактика рака шейки матки. Руководство для врачей под редакцией Г.Т. Сухих. М: 2012. 38—45.]
8. Kitchener H.C., Peto J., Wheeler P. et al. ARTISTIC: a randomized train of human papillomavirus (HPV) testing in primary cervical screening. Health Technol Assess 2009 Nov; 13 (51): 1—150.
9. Ronco G., Biggeri A., Confortini M. et al. Health technology assessment report: HPV DNA based primary screening for cervical cancer. Epidemiol Prev 2012 May—Aug; 36 (3—4 Suppl): e1—72.
10. Ronco G., Dillner J., Elfsröm K.M. et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomized controlled trials. The Lancet 2014 February; 383: 9916: 524—532.
11. Pileggi C., Flotta D., Bianco A., et al. Is HPV DNA testing specificity comparable to that of cytological testing in primary cervical cancer screening? Results of a meta — analysis of randomized controlled trials. HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Is+HPV+DNA+testing+specificity+comparable+to+that+of+cytological+testing+in+primary+cervical+cancer+screening%3F+Results+of+a+meta+%E2%80%93+analysis+of+randomized+controlled+trials" \o "International journal of cancer. Journal international du cancer." Int J Cancer 2014 Jul 1; 135 (1): 166—77.
12. Kim J.J., Wright T.C., Goldie S.J. Cost — effectiveness of alternative triage studies for atypical squamous cells of undetermined significance. JAMA 2002; Vol. 287: 2382—2390.
13. Kim J.J., Wright T.C., Goldie S.J. Cost-effectiveness of human papillomavirus DNA testing in the United Kingdom, the Netherlands, France and Italy. Journal of the National Cancer Institute 2005; 97 (12): 888—895.
14. Shipulina O.Yu. Algoritm diagnostiki virusa papillomy cheloveka. Spravochnik zaveduyushchego KDL 2010; 1: 3—11. [Шипулина О.Ю. Алгоритм диагностики вируса папилломы человека. Справочник заведующего КДЛ 2010; (1): 3—11.]
15. World Health Organization (WHO). Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice. Geneva, 2010.

об авторах:

М.Р. Рахматулина — д.м.н., заместитель директора по лечебной работе ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

Н.В. Большенко — врач-дерматовенеролог высшей категории, соискатель кафедры дерматовенерологии, микологии и косметологии ГБОУ ДПО «РМАПО» Минздрава России, Москва

Д.А. Куевда — к.м.н., заместитель заведующего отделом молекулярной диагностики и эпидемиологии по научной работе ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

О.Б. Трофимова — научный сотрудник отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье