

ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА 52-го, 58-го, 59-го ТИПОВ И ЦЕРВИКАЛЬНАЯ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНАЯ НЕОПЛАЗИЯ

Т. Клинышкова¹, доктор медицинских наук, профессор,
М. Буян²,

И. Самосудова³, кандидат медицинских наук

¹Омская государственная медицинская академия
Минздрава России

²Омская центральная районная больница

³Городской клинический перинатальный центр, Омск

E-mail: klin_tatyana@mail.ru

Представлены результаты обследования пациенток с цервикальной папилломавирусной инфекцией, ассоциированной с вирусом папилломы человека (ВПЧ) 52-го, 58-го и 59-го типов. Установлены особенности характера инфицирования, вирусной нагрузки при цервикальной интраэпителиальной неоплазии по сравнению с другими формами цервикальной ВПЧ-инфекции.

Ключевые слова: шейка матки, ВПЧ 52-го, 58-го, 59-го типов, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, вирусная нагрузка.

Проблема совершенствования диагностики заболеваний репродуктивной системы с повышенным онкогенным потенциалом остается актуальной [1–3]. К указанной патологии относятся предраковые заболевания тела и шейки матки, включая цервикальную интраэпителиальную неоплазию (CIN), распространенность которой не имеет тенденции к снижению.

Известно, что ведущим фактором формирования предрака шейки матки, или CIN, является вирус папилломы человека высокого риска (ВПЧ_{вр}). По степени канцерогенного риска, согласно классификации IARC (International Agency for Research on Cancer, 2012), выделены 3 группы ВПЧ: канцерогенные (16-й, 18-й, 31-й, 33-й, 35-й, 39-й, 45-й, 51-й, 52-й, 56-й, 58-й, 59-й типы – группа 1), вероятно канцерогенные (26-й, 30-й, 34-й, 53-й, 66–68-й, 70-й, 73-й, 82-й, 69-й, 85-й, 97-й – группа 2/2A, 2B), неканцерогенные (6-й, 11-й и др.) – группа 3). Наибольший клинический интерес представляет филогенетическая группа α , к которой относятся следующие типы ВПЧ_{вр}: $\alpha 5$ (ВПЧ51), $\alpha 6$ (ВПЧ56), $\alpha 7$ (ВПЧ18, -39, -45, -59), $\alpha 9$ (ВПЧ16, -31, -33, -35, -52, -58) [4, 5].

Известно, что распространенность различных генотипов ВПЧ варьирует как в разных регионах мира, так и в России. В настоящее время условно выделяют «европейские» (16-й, 18-й, 31-й, 33-й, 45-й и т.д.) и «азиатские» (52-й, 58-й, 59-й, 65-й и т.д.) типы ВПЧ. ВПЧ 52-го и 58-го типов принадлежат к филогенетической группе $\alpha 9$, ВПЧ 59-го типа – к группе $\alpha 7$ (обе группы наиболее вирулентные для эпителия шейки матки); данные типы вирусов представляют большой клинический интерес [6]. Известно, что ВПЧ 52-го и 58-го типов 20 лет назад встречались крайне редко либо не встре-

чались вообще, в то время как сегодня их доля составляет от 5,7 до 30,8% [7]. Установлено, что риск инвазивного рака шейки матки по IARC составляет для ВПЧ 52-го типа – 2,71; 58-го типа – 2,22; 59-го типа – 1,08. Немаловажно, что риск плоскоклеточной карциномы выше для ВПЧ 52-го и 58-го типов (1,72 и 2,25), а риск аденокарциномы выше для ВПЧ 59-го типа (2, 16). Отечественными авторами показано, что 52-й, 58-й типы ВПЧ являются причиной аномальной цитологии шейки матки в 22,4% случаев [6]. Изменение эпидемиологической ситуации в отношении ВПЧ наряду с изменением в последние годы структуры CIN [4, 7, 8] диктует необходимость дальнейшего изучения при CIN распространенности и роли типов ВПЧ с высоким онкогенным потенциалом.

Целью нашего исследования было определить частоту CIN среди инфицированных ВПЧ 52-го, 58-го, 59-го типов с оценкой вирусной нагрузки.

В результате целенаправленного отбора в проспективное исследование включили пациенток (n=84) в возрасте 18–58 лет с папилломавирусной инфекцией (ПВИ) шейки матки, обусловленной ВПЧ 52-го, 58-го, 59-го типов, женщины были обследованы на специализированном приеме по патологии шейки матки в женской консультации Омска. Средний возраст инфицированных пациенток составил $29,9 \pm 1,0$ года; медиана и интерквартильный размах – 27 лет (23,0–32,5 года). Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 60 лет, позитивный цервикальный ВПЧ-тест на наличие 52-го, 58-го, 59-го типов, информированное согласие. Критерии исключения: беременность и лактация, отказ от участия в исследовании.

Комплексная диагностика включала жидкостную цитологию (Bethesda, 2001), кольпоскопическое исследование, гистологическое исследование цервикальных биоптатов и эндоцервикальных образцов при выявлении аномальной кольпоскопической картины, расширенный скрининг для дифференциального выявления ДНК ВПЧ, включая ВПЧ_{ВР} 16-го, 18-го, 31-го, 33-го, 35-го, 39-го, 45-го, 51-го, 52-го, 56-го, 58-го, 59-го типов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (тест-система РеалБест ДНК ВПЧ ВКР генотип, Россия). Статистический анализ данных проводили с применением пакета Statistica 6.0 и MS Excel. Критически значимыми считали уровень при $p=0,05$. Проверку нормальности распределения производили с использованием критерия Шапиро–Уилка, проверку гипотез о равенстве генеральных дисперсий – с помощью F-критерия Фишера. Средние выборочные значения количественных признаков представлены как $M \pm m$, где M – среднее выборочное, m – стандартная ошибка среднего. При распределении значений в ряду, отличном от нормального, указывали медиану, а также 25-й и 75-й процентиля. При анализе таблиц сопряженности

оценивали значения информационной статистики Кульбака (2I-статистика).

Распределение обследованных с инфицированием шейки матки ВПЧ 52-го, 58-го, 59-го типов с учетом возраста было таким: ранний репродуктивный (18–25 лет) – 33 пациентки, средний (26–35 лет) – 34, старше 36 лет – 17 женщин. Среди обследованных $79,8 \pm 4,4\%$ пациенток были в возрасте до 35 лет.

Проведен анализ частоты ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки, которые подразделяют на клиническую (экзофитная кондилома), латентную (отсутствие клинических, морфологических изменений при обнаружении ДНК ВПЧ), субклиническую форму (невидимые невооруженным глазом, бессимптомные, выявляются только при кольпоскопии и (или) морфологически), CIN I–III степени и рак шейки матки [4]. Клинической формы ПВИ у обследованных не наблюдалось. Среди инфицированных женщин преобладали пациентки с CIN (46,0/54,8%), реже выявляли латентную форму инфекции без клинических проявлений (12,0/14,3%), субклиническую форму (24,0/28,6%) и рак шейки матки (2,0/2,4%). В зависимости от тяжести гистологически верифицированного предрака CIN I степени установлена в 51,2%, II – в 32,5%, III – в 16,3% наблюдений.

Чаще обнаруживали ВПЧ 52-го типа (у 42), 58-го типа (у 28), 59-го типа (у 14). При изучении характера инфицирования ВПЧ (моноинфицирование, сочетанное) установлено, что инфицирование шейки матки с участием одного из изучаемых типов ВПЧ наблюдалось у 37 (44%) женщин (табл. 1); у остальных выявлено сочетание с 16-м, 18-м, 31-м, 33-м, 35-м, 39-м, 45-м, 51-м, 56-м типами ВПЧ_{ВР} (наиболее часто присутствовали 16-й, 31-й, 56-й типы) и в 3 образцах – сочетание 2 из 3 типов (52-го, 58-го, 59-го), что в итоге составило $56,0 \pm 5,4\%$.

Для исключения влияния сопутствующих онкогенных типов ВПЧ, которые были определены в каждом 2-м случае, особое внимание было уделено моноинфекции изучаемых типов ВПЧ. Из 37 женщин, у которых был выявлен один из типов (52-й, 58-й, 59-й), латентная форма инфекции была у 5, субклиническая – у 12, CIN – у 19, рак – у 1. Частота CIN составила при моноинфекции 19 (51,4%), при сочетанной форме – 27 (57,4%) случаев, что не имело статистически значимых различий ($p=0,3973$). Доминировал ВПЧ 58-го типа. Так, частота CIN при моноинфекции ВПЧ 52-го типа составила 6 из 19, при моноинфекции ВПЧ 58-го типа – 10 из 13, при моноинфекции ВПЧ 59-го типа – 3 из 5 случаев, рака шейки матки – 1 случай (при моноинфекции ВПЧ 58-го типа) (рис. 1).

Оценка вирусной нагрузки в клинической практике имеет важное значение, поскольку влияет на выбор лечебной тактики при CIN (консервативное или деструктивное лечение).

При уровне $<3 \lg$ на 10^5 клеток вероятность прогрессирования заболевания низкая, что оправдывает консервативную тактику при CIN I степени. При оценке вирусной нагрузки ВПЧ 52-го, 58-го, 59-го типов среди 84 женщин (включая моно- и сочетанное инфицирование) оказалось (рис. 2, табл. 2), что ее уровень в 30 случаях был ниже порога клинической значимости, в 30 случаях – в пре-

Частота выявления ВПЧ 52-го, 58-го, 59-го типов у женщин с ПВИ

Таблица 1

Тип ВПЧ	Моноинфицирование	Сочетанное инфицирование (включая 52-й, 58-й, 59-й типы)	Удельный вес сочетанной ВПЧ-инфекции, %	$\pm m$
52-й	19	23	54,8	7,7
58-й	13	15	53,6	9,4
59-й	5	9	64,3	7,7
Всего	37	47	56,0	5,4

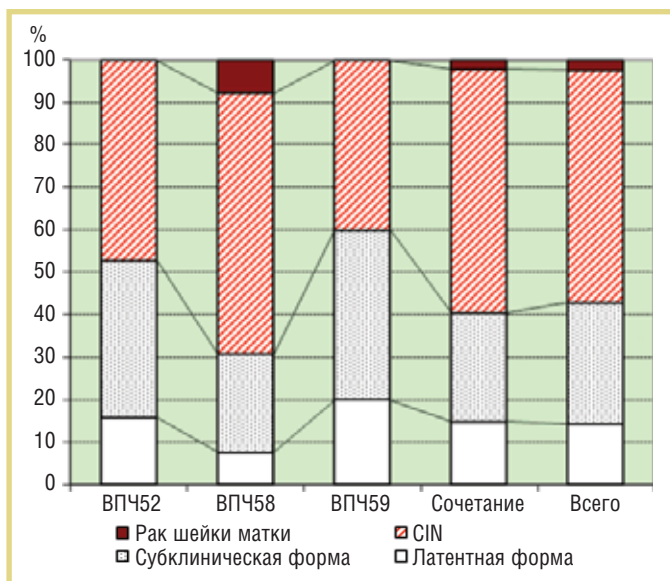


Рис. 1. Распределение ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки при моно- и сочетанной формах инфекции

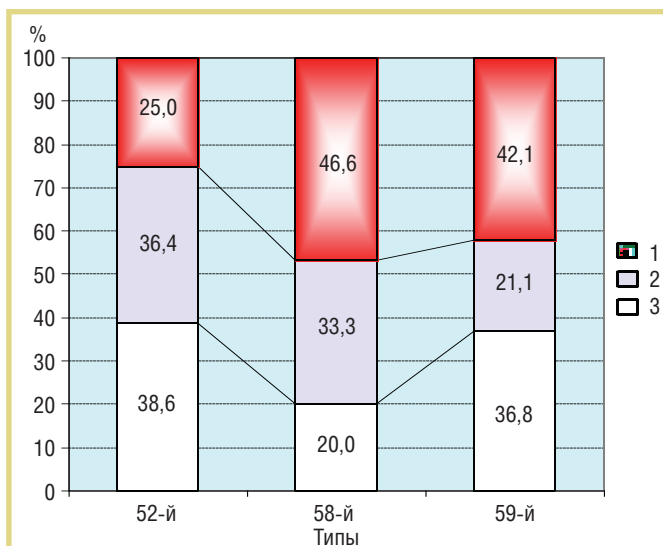


Рис. 2. Вирусная нагрузка ВПЧ 52-го, 58-го, 59-го типов у женщин с ПВИ (%): 1 – выше порога прогрессии; 2 – выше порога клинической значимости; 3 – ниже этого порога

делах от 3 до 5 lg и в 33 – выше порога прогрессии (в диапазоне от 25,0 до 46,7% – в зависимости от типа ВПЧ).

При анализе взаимосвязи ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки с уровнем вирусной нагрузки установлено 2-кратное превышение числа случаев с нагрузкой >5 lg на 10⁵ клеток у женщин с CIN: 25 против 10 (<3 lg) и 11 (3–5 lg) случаев (p=0,0091; см. табл. 2).

В случае моноинфекции латентная форма не сопровождалась нагрузкой, превышавшей порог прогрессии (>5 lg на 10⁵ клеток), субклиническая протекала на фоне превышения порога прогрессии в 1 случае против 11, в то время как CIN и рак шейки матки – в 13 случаях против 7 с меньшей вирусной нагрузкой (табл. 3). Установлено наличие статистически значимой связи между тяжестью формы ПВИ и уровнем вирусной нагрузки (52-й, 58-й, 59-й типы): 2I=16,29; p<0,05.

Состояние шейки матки при расширенной кольпоскопии (уксусная проба, проба Шиллера) у пациенток с указанием результатов генотипирования и вирусной нагрузки ВПЧ при моно- и сочетанной формах инфекции по данным гистологического исследования биоптата представлено на рис. 3, 4.

Итак, CIN может быть ассоциирована не только с ВПЧ16, -18, но и с менее изученными «азиатскими» типами. Поэтому авторы, изучавшие распространенность 52-го

и 58-го типов, считают целесообразным определять, помимо стандартных (ВПЧ16, -18), указанные типы ВПЧ [6]. По данным метаанализа, включающего 437 исследований, частота выявления ВПЧ 52-го типа при CIN I степени составила 13,8%, II – 16,4%, III – 10,2%, при инвазивном раке – 3,5%, распространенность ВПЧ 58-го типа – соответственно 9,6; 12,0; 9,0 и 4,4%; ВПЧ 59-го типа – 5,0; 4,7; 2,2 и 1,3% [10]. Согласно данным исследований, основанных на большом клиническом материале, в различных возрастных группах по-

Таблица 2

Зависимость формы ПВИ при ВПЧ 52-го, 58-го, 59-го типов (моно- и сочетанные) от вирусной нагрузки

Форма ПВИ	Вирусная нагрузка на 10 ⁵ клеток		
	ниже порога клинической значимости, <3 lg	выше порога клинической значимости, >3 lg и <5 lg	выше порога прогрессии, >5 lg
Латентная	6	5	3
Субклиническая	13	14	4
CIN	10	11	25
Рак шейки матки	1	0	1
Всего	30	30	33

Таблица 3

Формы ПВИ при моноинфекции ВПЧ 52-го, 58-го, 59-го типов

Форма ПВИ	Вирусная нагрузка на 10 ⁵ клеток		
	ниже порога клинической значимости, <3 lg	выше порога клинической значимости, >3 lg и <5 lg	выше порога прогрессии, >5 lg
Латентная	4	1	0
Субклиническая	5	6	1
CIN	2	5	12
Рак шейки матки	0	0	1
Всего	11	12	14

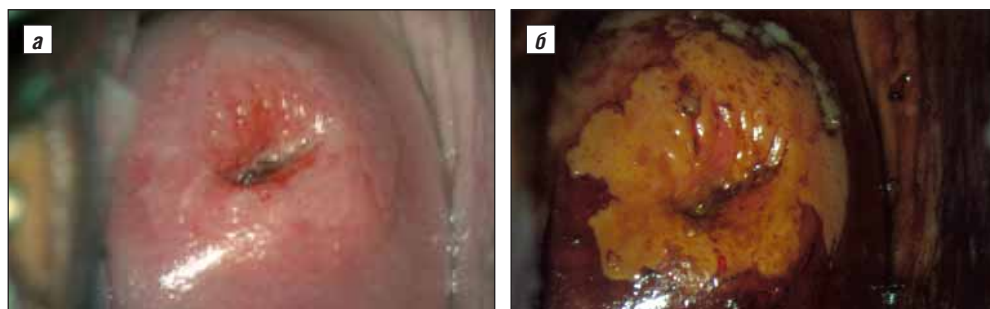


Рис. 3. Результаты исследования больной Д., 21 года: CIN I степени, ассоциированная с ВПЧ58 (вирусная нагрузка – 2 lg на 10⁵ клеток). Расширенная кольпоскопия: anomальная кольпоскопическая картина, I степень; здесь и на рис. 4: а – проба с уксусом 3%; б – проба Шиллера



Рис. 4. Результаты исследования больной Ю., 23 лет: CIN II степени, сочетанная форма инфекции: ВПЧ16 (вирусная нагрузка – 6 lg на 10⁵ клеток), ВПЧ18 (7 lg), ВПЧ31 (6 lg), ВПЧ39 (6 lg), ВПЧ41 (5 lg), ВПЧ42 (6 lg), ВПЧ56 (8 lg). Расширенная кольпоскопия: anomальная кольпоскопическая картина, II степень

вышение вирусной нагрузки увеличивает тяжесть поражения шейки матки ВПЧ [6, 11–13]. G. Shen и соавт. отметили положительную корреляцию между уровнем вирусной нагрузки и степенью поражения шейки матки [14]. Полученные нами данные доказывают влияние вирусной нагрузки для 52-го, 58-го, 59-го типов ВПЧ на прогрессирование CIN.

ПВИ шейки матки, ассоциированная с 52-м, 58-м, 59-м типами ВПЧ, сопровождалась наличием CIN в 54,8% случаев. Высокая частота CIN установлена при моноинфекции (51,4%) и сочетании с другими типами ВПЧ_{вп} (57,4%; $p > 0,05$). Доказана взаимосвязь тяжести поражения CIN с уровнем вирусной нагрузки при моно- и сочетанной ПВИ, ассоциированной с 52-м, 58-м, 59-м типами ВПЧ. Полученные данные подтверждают высокий риск формирования предрака шейки матки при наличии моноинфекции (ВПЧ52, -58, -59).

Литература

1. Думановская М.Р., Чернуха Г.Е., Бурменская О.В. и др. Вероятность неопластической трансформации при различных типах гиперплазии эндометрия // *Акушерство и гинекология*. – 2013; 8: 56–62.
2. Занько С.Н., Лысенко О.В. Гиперплазия эндометрия: возможности ультразвуковой и морфологической диагностики // *Акушерство и гинекология*. – 2013; 11: 41–7.
3. Клинышкова Т.В., Фролова Н.Б. Мозговой С.И. Клиническое значение комплексной оценки рецепторного статуса эндометрия при эндометриальных полипах // *Акушерство и гинекология*. – 2011; 3: 37–41.

4. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция: руководство для практикующих врачей. Под ред. С.И. Роговской, Е.В. Липовой / М.: Status Praesens, 2014; 832 с.

5. Arbyn M., Tommasino M., Depuydt C. et al. Are 20 human papillomavirus types causing cervical cancer? // *J. Pathol.* – 2014; 234 (4): 431–5.

6. Бестаева Н.В., Назарова Н.М., Прилепская В.Н. и др. Папилломавирусная инфекция, обусловленная ВПЧ 52 и 58 типов и ее роль в развитии цервикальных интраэпителиальных неоплазии // *Акушерство и гинекол.* – 2013; 7: 45–50.

7. Dal Bello B., Spinillo A., Alberizzi P. et al. Time trends of human papillomavirus type distribution in Italian women with cervical intraepithelial neoplasia (CIN) // *Gynecol. Oncol.* – 2009; 115 (2): 262–6.

8. Клинышкова Т.В., Турчинов Д.В., Самосудова И.Б. и др. Клинико-эпидемиологические особенности предрака шейки матки у женщин, проживающих в г. Омске // *Гинекология*. – 2013; 3 (15): 40–4.

9. Gomez-Roman J., Echevarria C., Salas S. et al. A type-specific study of human papillomavirus prevalence in cervicovaginal samples in three different Spanish regions // *APMIS*. – 2009; 117 (1): 22–7.

10. Guan P., Howell-Jones R., Li N. et al. Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: A meta-analysis from cervical infection to cancer

// *Int. J. Cancer*. – 2012; 131 (10): 2349–59.

11. Kang L., Zhao F., Chen F. et al. Value of high risk human papillomavirus viral load in predicting cervical lesions and triaging for high risk (HR)-HPV-positive women // *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. – 2014; 36 (4): 316–20.

12. Thomsen L., Frederiksen K., Munk C. et al. Long-term risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse according to high-risk human papillomavirus genotype and semi-quantitative viral load among 33,288 women with normal cervical cytology // *J. Cancer*. – 2015; 137 (1): 193–203.

13. Broccolo F., Chiari S., Piana A. et al. Prevalence and viral load of oncogenic human papillomavirus types associated with cervical carcinoma in a population of North Italy // *J. Med. Virol.* – 2009; 81 (2): 278–87.

14. Shen G., Cheng J., Wang Y. et al. Viral DNA load of high-risk human papilloma virus is closely associated with the grade of cervical lesions // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2014; 7 (12): 5826–31.

HUMAN PAPILLOMAVIRUS TYPES 52, 58, 59 AND CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA

Professor T. Klinyshkova¹, MD; M. Buyan²; I. Samosudova³, Candidate of Medical Sciences

¹Omsk State Medical Academy, Ministry of Health of Russia

²Omsk Central District Hospital

³City Clinical Perinatal Center, Omsk

The paper gives the results of examining patients with cervical papillomavirus infection associated with human papillomavirus (HPV) types 52, 58, and 59. The specific features of the pattern of the infection, viral load in cervical intraepithelial neoplasia versus other forms of cervical HPV infection are established.

Key words: cervix uteri, human papillomavirus types 52, 58, 59, cervical intraepithelial neoplasia, viral load.