

© Коллектив авторов, 2018

УДК 616.9:578.827.1

DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-1-42-50

Распространенность, вирусная нагрузка и типовое разнообразие ВПЧ высокого онкогенного риска среди больных с воспалительными и опухолевыми заболеваниями

Т.А. Зыкова, Г.А. Неродо, О.А. Богомолова, М.Н. Дурицкий, В.А. Сустретов, В.П. Никитина,
А. П. Меньшенина, А.Н. Шевченко, И.А. Хомутенко, П.А. Крузе, Е.В. Филатова

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону, Россия

Цель: анализ частоты распространения и типовой структуры вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска в зависимости от пола, возраста, наличия онкологической патологии. **Материал и методы:** обследованы 424 пациента клиничко-диагностического отделения ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ. Исследовали мазки из влагалища и цервикального канала у женщин, мазки из уретры и/или мочу у мужчин. Для определения ДНК ВПЧ применяли метод ПЦР в реальном времени. **Результаты:** удельный вес ВПЧ-положительных среди женщин составил 34,4%, среди мужчин — 39,9%. У женщин в старших возрастных группах доля ВПЧ-положительных снижалась, у мужчин нарастала. В возрасте до 25 и после 45 лет папилломавирусная инфекция (ПВИ) чаще регистрировалась у женщин, в возрасте 26-45 лет — у мужчин. Сочетание нескольких типов ВПЧ чаще регистрировали у молодых. Наиболее распространенным был 16-й тип ВПЧ у женщин и мужчин. Последующие ранговые места распределялись следующим образом: у женщин далее следовали 31-й, 52-й, 18-й, 56-й типы, у мужчин — 52-й, 56-й, 45-й, 18-й тип, 50-й тип был выявлен только у женщин. ПВИ среди больных с опухолевыми процессами регистрировалась в 1,9 раза чаще, чем с воспалительными. При опухолевых процессах у женщин преобладала высокая вирусная нагрузка, при воспалительных заболеваниях нагрузка с разной степенью клинической значимости встречалась одинаково часто. Сочетание одновременного инфицирования ВПЧ и возбудителями ИППП у женщин с опухолевыми заболеваниями составило 70,6 % от общего числа ИППП-положительных, с воспалительными заболеваниями ПВИ 41,5%. У мужчин эти показатели составили 66,7 % и 38,1 % соответственно. **Заключение:** Проведенные исследования позволили установить различия в частоте распространения ПВИ в зависимости от пола, возраста, наличия онкологической патологии.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, ПЦР в реальном времени, распространенность ВПЧ, генотип, вирусная нагрузка.

Для цитирования: Зыкова Т.А., Неродо Г.А., Богомолова О.А., Дурицкий М.Н., Сустретов В.А., Никитина В.П., Меньшенина А. П., Шевченко А.Н., Хомутенко И.А., Крузе П.А., Филатова Е.В. Распространенность, вирусная нагрузка и типовое разнообразие ВПЧ высокого онкогенного риска среди больных с воспалительными и опухолевыми заболеваниями. Медицинский вестник Юга России. 2018;9(1):42-50. DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-1-42-50

Контактное лицо: Зыкова Татьяна Алексеевна, tatiana2904@yandex.ru.

Prevalens, viral load and types diversity of high-risk HPV in patients with inflammatory and tumor diseases

Т.А. Zykova, G.A. Nerodo, O.A. Bogomolova, M.N. Duritskiy, V.A. Sustretov, V.P. Nikitina,
A.P. Menshenina, A.N. Shevchenko, I.A. Khomutenko, P.A. Kruze, E.V. Philatova

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Objective: analysis of the type-specific prevalence of high-risk HPV in dependence on gender, age, the presence of cancer. **Material and methods:** 424 patients of the RRIO were examined. Urogenital smears in women and in men, urine in men were tested for HPV DNA using PCR. **Results:** The relative share of HPV-positive patients was 34.4% in women and 39.9% in men. The percentage of HPV-positive patients decreased in older women and increased in men. HPV was registered more often in women younger than 25 and older than 45 years old and in men aged 26-45 years. Multiple-type HPV infection was registered more often in young patients. HPV 16 was the most prevalent in men and women; next most prevalent types were HPV 31, 52, 18 and 56 in women and HPV 52, 56, 45 and 18 in men. HPV 51 was found in women only. HPV infections were registered in cancer patients 1.9 times more often than in patients with inflammatory diseases. A high viral load prevailed in women with cancer; viral load with varying clinical significance was equally frequent in patients with inflammatory diseases. Combinations of

simultaneous infection with HPV and STI agents in women with cancer amounted to 70.6% of the total number of STI-positive patients and 41.5% in women with inflammatory diseases, in men – 66.7% and 38.1%, respectively. **Conclusions:** The obtained results allowed to reveal gender and age differences in the HPV prevalence in dependence on gender, age and the presence of cancer.

Keywords: human papillomavirus, real-time PCR, HPV prevalence, genotype, viral load.

For citation: Zykova T.A., Nerodo G.A., Bogomolova O.A., Duritskiy M.N., Sustretov V.A., Nikitina V.P., Menshenina A.P., Shevchenko A.N., Khomutenko I.A., Kruze P.A., Philatova E.V. Prevalens, viral load and types diversity of high-risk HPV in patients with inflammatory and tumor diseases. Medical Herald of the South of Russia. 2018;9(1):42-50. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-1-42-50

Corresponding author: Zykova Tatyana Alekseevna, tatiana2904@yandex.ru.

Введение

Рост числа злокачественных новообразований (ЗНО) является серьёзной проблемой последних десятилетий как во всем мире, так и в России. В 2012 г. в мире было зарегистрировано 14,1 млн новых случаев заболеваний и 8,2 млн случаев смерти от рака [1]. В России в период с 2001 г. по 2010 г. заболеваемость раком выросла на 16,0 %, с 313,9 до 364,2 случаев на 100 тыс. населения. Для сравнения, в Ростовской области уровень заболеваемости ЗНО в тот же период составил 361,5, а смертности — 215,8 на 100 тыс. населения [2]. В 2015 г. «грубый» показатель заболеваемости ЗНО составил уже 402,6 на 100 тыс. населения России, а прирост за 10-летний период — 20,4 % [3].

Наибольший удельный вес в структуре онкологической заболеваемости женщин имеют злокачественные новообразования органов репродуктивной системы (38,9%), при этом опухоли половых органов составляют 18,0 % всех ЗНО у женщин. У мужчин опухоли органов мочеполовой системы формируют 24,4% всех ЗНО [3]. Анализ динамики заболеваемости ЗНО женских половых органов показал ее неуклонный рост. Так, стандартизованный показатель заболеваемости рака шейки матки (РШМ) увеличился с 12,4 в 1989 г. до 14,3 в 2010 г., рака тела матки (РТМ) — с 9,6 до 15,7, а рака яичников (РЯ) — с 9,3 до 11,2. Число вновь выявленных заболеваний женских половых органов в 2010 г. в России достигло 47,7 тыс. (17 % от числа всех злокачественных опухолей) [4].

Основной причиной смертности от рака среди женщин во всем мире является рак молочной железы (РМЖ). Вторым по распространенности является РШМ. В 2012 г. в мире было зарегистрировано 527 600 случаев РШМ и 265 700 смерти от него [1]. Благодаря открытию зиг Наусен было доказано, что главным иницирующим агентом РШМ является вирус папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска (ВКР). В обзоре, посвященном оценке вклада различных инфекций в развитие рака, сообщалось, что из 14 млн новых случаев рака, зарегистрированных в 2012 г., 15,4 %, или 2,2 млн, были связаны с инфекционными агентами. Наиболее важными из них, на совокупную долю которых приходилось 92% всех случаев рака, связанных с инфекцией, были *H. pylori* (770 тыс. случаев) ВПЧ (640 тыс.), вирус гепатита В (420 тыс.), вирус гепатита С (170 тыс.) и вирус Эпштейна-Барр (120 тыс.). Помимо 530 тыс. случаев РШМ с ВПЧ было связано 113 тыс. случаев заболеваний раком других локализа-

ций. У женщин ВПЧ вызвал более половины всех случаев рака, ассоциированных с инфекционными агентами [5].

По расчетным данным, в России с ВПЧ высокого онкогенного риска связано развитие РШМ практически в 100 % случаев, рака вульвы (РВ) — 45 %, рака влагалища — 40 %, рака анального канала — 92 %, рака полового члена — 42,5 %, раковых заболеваний головы и шеи — 25 % случаев. В структуре ВПЧ-ассоциированных ЗНО на долю 16 и 18 типов приходится до 70 % случаев РШМ, 80 % — РВ и влагалища, 92 % — анального канала, 95 % — рака ротовой полости, 89 % — рака ротоглотки, 63 % — рака полового члена. При этом 16-й тип ВПЧ имеет самый высокий канцерогенный потенциал [6].

Данные о частоте ВПЧ-носительства в различных географических регионах широко варьируются. Это связано, в том числе, и с различными технологиями ВПЧ-тестирования, размерами выборки, возрастными группами. По данным мета-анализа 194 исследований, опубликованных в 1995-2009 гг., с общим охватом более одного миллиона женщин с нормальными цитологическими мазками, общая инфицированность ВПЧ в мире составила 11,7 %. Наиболее распространенной ПВИ была в странах Африки к югу от Сахары (24,0 %), Латинской Америки и Карибского бассейна (16,1 %), Восточной Европы (14,2 %) и Юго-Восточной Азии (14,0 %). Значительные отличия распространенности ВПЧ наблюдались не только между регионами, но и между странами внутри региона и отдельными территориями внутри страны. Так, в США инфицированность ВПЧ варьировалась от 2,9 % до 80,8 %. Во всех регионах пик инфицированности был зарегистрирован в раннем возрасте (до 25 лет), в некоторых регионах наблюдался умеренный второй пик в возрасте старше 40 лет. Особенно ярко он проявлялся в возрасте старше 45 лет в странах Центральной и Южной Америки и старше 55 лет в Западной Африке. Менее выраженный второй пик наблюдался также в Южной Азии, Южной Европе и Южной Африке. В остальных регионах мира второй пик инфицированности не наблюдался. Наиболее распространенными были 16 (3,2 %), 18 (1,4 %), 52 (0,9 %), 31 (0,8 %) и 58 (0,7 %) типы ВПЧ [7].

В исследованиях, проведенных Шипулиной О.Ю., были установлены региональные особенности распространенности и этиологической структуры ВПЧ-инфекции на территории Российской Федерации. Так, частота выявления ВПЧ ВКР у женщин в возрасте от 30 до 40 лет, проходивших профилактический гинекологический осмотр, составила 16,6 % в Москве и 20,5 % в

Санкт-Петербурге. При проведении диагностического обследования частота выявления ВПЧ ВКР среди женщин в возрасте от 25 до 35 лет составила 30,3 % в Москве и 38,6,1 % в Иркутске. В образцах от ВПЧ-позитивных пациенток из Иркутска достоверно чаще выявляли 16 тип ВПЧ (33,0 %), а в образцах от пациенток из Москвы — 39 тип ВПЧ (15,1 %) ($p < 0,005$). Распространенность ВПЧ ВКР снижалась с возрастом и составляла от 39,0 в возрасте 17-20 лет, до 7-9 % в возрасте 50-70 лет. [8].

Роговская С.И. с соавт. также показали высокий уровень распространенности ПВИ в различных группах женского населения России. Частота инфицирования ВПЧ варьировалась от 13,4 % до 26,4 % при скрининговых исследованиях и от 99,2 % до 100 % при Н-SIL и РШМ. В основной популяции превалировал 16 тип ВПЧ, реже встречались 31-й, 33-й, 56-й и 18-й типы [9]. Ситуацию усугубляет тот факт, что в стратегии распространения вирус не ограничивается пределами только одного органа. Во время обследования девушек-студенток в случае наличия цервикальной ПВИ у 74,4 % из них вирус определяли и в анальном канале, наиболее распространенными были 16-й, 56-й, 31-й и 39-й типы [9]. Чулкова О.В. с соавт. отмечают сочетание вульварной и цервикальной интраэпителиальной неоплазии в 35-60 % случаев [10]. Вергейчик Г.И. было показано, что у 90,7 % женщин с различными проявлениями ПВИ в области вульвы и перианальной зоны ВПЧ был выявлен и в соскобах из шейки матки. Важно, что даже при полном клиническом эффекте в 69,2 % случаев персистенция вирусов в эпителии вульвы или перианальной зоны продолжалась после лечения, что может стать причиной последующих рецидивов [11].

Распространенность ПВИ инфекции среди мужчин оценить еще сложнее, так как организованный скрининг среди них вообще не проводится. Литературные данные, как правило, представлены лишь в отношении мужчин, посещающих ЛПУ в связи с возникновением жалоб. ПВИ при воспалительных процессах в урогенитальном тракте у мужчин репродуктивного возраста встречалась в 42,0 % случаев, при этом чаще всего протекала в латентной форме (75,4 % случаев), а наличие жалоб со стороны мочеполовых органов и клинической симптоматики уретрита было обусловлено сочетанием ВПЧ-инфекции с условно-патогенной микрофлорой [12].

По мнению ряда исследователей, риск развития дисплазии и рака шейки матки резко повышается при сочетании ВПЧ с различными возбудителями из группы инфекций, передающихся половым путем (ИППП), а также изменениями дисбаланса вагинальной микрофлоры [13, 14].

Таким образом, изучение типовой структуры, возрастных, гендерных и территориальных закономерностей распространения ВПЧ имеет важное медицинское и социальное значение. Существующие в настоящее время профилактические вакцины способны повлиять на уровень заболеваемости и смертности ВПЧ-ассоциированными ЗНО. Анализ распространенности ПВИ представляет особый интерес, т.к. позволяет дать оценку потенциального воздействия современных методов иммунопрофилактики.

Цель исследования — провести анализ частоты выявления и типового пейзажа ВПЧ высокого онкогенного

риска в зависимости от пола, возраста, наличия онкологической патологии.

Материал и методы

Обследованы 424 пациента, обратившихся за медицинской помощью в клинику-диагностическое отделение ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России (334 женщины и 90 мужчин). Исследования проводили в период 2013-2015 гг. В возрасте 18-25 лет было 11,4 % (38) женщин и 8,9 % (8) мужчин, 26-45 лет — 56,9 % (190) и 42,2 % (38), старше 45 лет — 31,7 % (106) и 48,9 % (44) соответственно. Онкологическая патология органов женской репродуктивной системы была подтверждена у 28,1 % (94) женщин, в том числе злокачественные новообразования у 69,1 % (65), доброкачественные — у 30,9 % (29). В структуре ЗНО среди женщин РШМ составил 73,8 % (48), РВ — 26,2 % (17). У 71,9 % (240) женщин были диагностированы неонкологические заболевания инфекционно-воспалительного или/и диспластического генеза (хронический кольпит, хронический эндоцервицит, хронический вульвовагинит, хронический аднексит, уретрит, ПВИ, LSIL). Среди обследованных мужчин онкологические заболевания (рак мочевого пузыря) были подтверждены у 20,0 % (18), хроническая патология урогенитального тракта (уретрит, простатит, баланопостит, ПВИ) установлена у 80,0 % (72) больных.

Исследовали мазки из влагалища и цервикального канала у женщин, мазки из уретры и/или первую порцию утренней мочи у мужчин. Экстракцию ДНК из клинического материала проводили с использованием набора реагентов «АмплиПрайм® ДНК-сорб-АМ» в соответствии с инструкцией производителя. Амплификацию и детекцию ДНК проводили методом мультиплексной ПЦР в режиме реального времени с использованием наборов реагентов «АмплиСенс® ВПЧ ВКР скрин-титр-FL», «АмплиСенс® ВПЧ ВКР генотип-FL» и «АмплиСенс® ВПЧ 16/18-FL» производства ФБУН «ЦНИИЭ» Роспотребнадзора. Для выполнения количественного анализа проводили одновременную амплификацию с детекцией для образцов ДНК, полученных из клинического материала и ДНК-калибраторов.

Результаты

При проведении лабораторного обследования ДНК ВПЧ высокого онкогенного риска была обнаружена у 35,4 % больных (34,4 % женщин и 38,9 % мужчин) (табл. 1).

До 25 лет ДНК ВПЧ была выявлена у 39,1 %, 26-45 лет — у 35,5 %, а старше 46 лет — у 36,1 % лиц. У женщин, как и в общей группе, частота выявления ДНК ВПЧ высокого онкогенного риска с возрастом снижалась. Более отчетливо эта закономерность прослеживается при сравнении частоты ПВИ среди женщин репродуктивного и менопаузального периода. Так, в возрасте до 45 лет ДНК ВПЧ была обнаружена 37,3 %, а после 46 лет — у 28,3 % женщин.

У мужчин, напротив, ДНК ВПЧ чаще выявлялась в старших возрастных группах. До 45 лет частота обнаружения ВПЧ у мужчин составила 30,4 %, а после — 47,7 %. При сравнении частоты распространения ВПЧ среди

Таблица/Table 1

Частота выявления ДНК ВПЧ ВКР в зависимости от возраста и пола
High-risk HPV DNA prevalence in dependence on gender and age

	Женщины / Women			Мужчины / Men			Всего / Total		
	n	ВПЧ+ HPV+	%	n	ВПЧ+ HPV+	%	n	ВПЧ+ HPV+	%
18-25 лет / Age 18-25 years									
Всего Total	38	14	36,8	8	4	50,0	46	18	39,1
Несколько типов* Multiple types*	14	5	35,7	4	1	25,0	18	6	33,3
26-45 лет / Age 26-45 years									
Всего Total	190	71	37,4	38	10	26,3	228	81	35,5
Несколько типов* Multiple types*	71	15	21,1	10	5	50,0	81	20	24,7
Всего до 45 лет / Age <45 years									
Всего Total	228	85	37,3	46	14	30,4	274	99	36,1
Несколько типов* Multiple types*	85	20	23,5	14	6	42,9	99	26	26,3
Старше 45 лет / Age ≥45 years									
Всего Total	106	30	28,3	44	21	47,7	150	51	34,0
Несколько типов* Multiple types*	30	3	10,0	21	2	9,5	51	5	9,8
Итого / Total									
Всего Total	334	115	34,4	90	35	38,9	424	150	35,4
Несколько типов* Multiple types*	115	23	20,0	35	8	22,9	150	31	24,7

* — количество больных с несколькими типами ВПЧ из общего числа ВПЧ-позитивных /Number of patients with multiple-type HPV infection from the total number of HPV-positive subjects.

Таблица/Table 2

Удельный вес различных генетических вариантов ВПЧ в зависимости от пола
Distribution of multiple HPV genotypes in dependence on gender

Генотип ВПЧ HPV genotype	Мужчины/ Men (n=90)		Женщины/ Women (n=334)		Всего/ Total (n=424)	
	n	%	n	%	n	%
Число ВПЧ+ Number of HPV+	35	38,9	115	34,4	150	35,4
16 тип /HPV-16	12	34,3	58	50,4	70	46,7
18 тип /HPV-18	3	8,6	12	10,4	15	10,0
31 тип /HPV-31	2	5,7	13	11,3	16	10,7
33 тип /HPV-33	1	2,9	5	4,3	6	4,0
35 тип /HPV-35	2	5,7	4	3,5	6	4,0
39 тип /HPV-39	2	5,7	5	4,3	7	4,7
45 тип /HPV-45	4	11,4	7	6,1	11	7,3
51 тип /HPV-51	0	0	10	8,7	10	6,7
52 тип /HPV-52	11	31,4	13	11,3	24	16,0
56 тип /HPV-56	8	22,9	11	9,6	19	12,7
58 тип /HPV-58	2	5,7	1	0,9	3	0,7
59 тип /HPV-59	1	2,9	2	1,7	3	0,7
Тип не определен Unclassified type(s)	0	0	9	7,8	9	6,0

женщин и мужчин внутри одной возрастной группы было установлено, что среди 18-25-летних и после 45 лет ДНК ВПЧ чаще выявлялась у мужчин, а среди 26-45-летних — у женщин.

Удельный вес *mixt*-инфекций также был выше у молодых. Несколько типов вируса среди молодых (до 45 лет) были обнаружены у 26,3 % от числа ВПЧ-положительных, в старшей возрастной группе — только у 9,8 %. Среди женщин эти показатели составили 23, 5% и 10,0 %, среди мужчин — 42,9 % и 9,5 % соответственно.

В общей группе обследованных лиц наиболее распространенными были 16 (46,7 %), 52 (16,0 %), 56 (12,7 %), 31 (10,7 %) и 18 (10,0 %) типы ВПЧ (табл. 2). 16-й тип ВПЧ был доминирующим как у женщин, так и мужчин. В то же время, соотношение частоты распространения 16-го типа и следующего за ним по частоте обнаружения у женщин составило 4,5 раза, а у мужчин — только 2,9 %.

Первые пять ранговых мест у женщин занимали 16-й, 31-й, 52-й, 18-й и 56-й типы, у мужчин — 16-й, 52-й, 56-й, 45-й и 18-й типы ВПЧ. Интересно отметить, что 51-й тип вируса, находящийся на 6-м ранговом месте по распространенности в общей группе, был определен только у женщин.

Необходимо отметить, что у 9 пациентов в нашем исследовании тип вируса не был определен, т.к. клинический материал был исследован только в тесте «Ампли-Сенс® ВПЧ ВКР скрин-титр-FL», позволяющем установить филогенетическую группу и вирусную нагрузку, но не генотип вируса.

В исследовании, проведенном ранее [15], была определена частота распространенности разных генотипов ВПЧ среди пациентов консультативно-диагностического центра (КДЦ) г. Ростова-на-Дону. Средняя частота инфицирования ВПЧ среди пациентов КДЦ составила 37,3 %, а у мужчин — только 2,9 %.

Таблица/ Table 3

Результаты тестирования на ВПЧ больных с воспалительными и опухолевыми заболеваниями
HPV positivity in patients with inflammatory diseases and cancer patients

	Воспалительные заболевания /Inflammatory diseases			Опухолевые заболевания /Cancer			Всего /Total		
	n	«+»	%	n	«+»	%	n	«+»	%
Женщины / Women									
Всего ВПЧ Total number	240	64	26,7	94	51	54,3	334	115	34,4
Микст ВПЧ ¹ Multiple HPV types ¹	64	17	26,6	51	6	11,8	115	23	20,0
Микст ИППП и ВПЧ ² HPV and STI co-infection ²	209	44	21,1	71	24	33,8	280	68	24,3
Микст ИППП и ВПЧ ³ HPV and STI co-infection ³	106	44	41,5	34	24	70,6	140	68	48,6
Мужчины / Men									
Всего ВПЧ Total number	72	26	36,1	18	9	50,0	90	35	38,9
Микст ВПЧ ¹ Multiple HPV types ¹	26	6	23,1	9	2	22,2	35	8	22,9
Микст ИППП и ВПЧ ² HPV and STI co-infection ²	63	8	12,7	13	2	15,4	76	10	13,2
Микст ИППП и ВПЧ ³ HPV and STI co-infection ³	21	8	38,1	3	2	66,7	24	10	41,7
Всего / Total									
Всего ВПЧ Total number	312	90	28,8	112	60	53,6	424	150	35,4
Микст ВПЧ ¹ Multiple HPV types ¹	90	23	25,6	60	8	13,3	150	31	20,7
Микст ИППП и ВПЧ ² HPV and STI co-infection ²	272	52	19,1	84	26	31,0	356	78	21,9
Микст ИППП и ВПЧ ³ HPV and STI co-infection ³	127	52	40,9	37	26	70,3	164	78	47,6

1 — из числа ВПЧ-положительных / of number of HPV-positive subjects

2 — из числа обследованных одновременно на ИППП и ВПЧ / of number of patients tested for STI and HPV

3 — из числа ИППП (+) и обследованных на ВПЧ / of number of STI-positive patients tested for HPV

а первые пять ранговых мест занимали 16-й, 52-й, 56-й, 18-й и 31-й типы, т.е. эти данные практически не отличались от данных, полученных нами в общей группе обследованных. В то же время, частота инфицирования ВПЧ в группе пациентов с воспалительными заболеваниями в настоящем исследовании была значительно ниже (26,7 %). Доля 16-го типа ВПЧ среди пациентов КДЦ составила лишь 17,7 %, в нашем исследовании — 46,7 %.

При сравнении частоты выявления ДНК ВПЧ у больных с опухолевыми и воспалительными заболеваниями было установлено, что удельный вес ВПЧ-положительных образцов в первой группе был в 1,9 раза выше, чем во второй (табл. 3). У женщин эта разница была значительней, чем у мужчин (2,0 и 1,4 раза соответственно). Сочетание нескольких типов ВПЧ у женщин при опухолевых заболеваниях было зарегистрировано в 2,3 раза чаще, чем при воспалительных процессах. У мужчин эти показатели практически не отличались.

Часть пациентов была дополнительно обследована на наличие ДНК возбудителей инфекций, передающихся половым путем (ИППП). Из общего числа обследованных у 21,9 % больных (24,3 % женщин и 13,2% мужчин) в клиническом материале из урогенитального тракта была выявлена ДНК и ВПЧ и ИППП. Среди больных, инфицированных возбудителями ИППП, частота *mixt*-инфекции составила 48,6 % у женщин и 41,7 % у мужчин. При анализе частоты выявления *mixt*-инфекции в группах больных с опухолевыми и воспалительными заболеваниями отчетливо прослеживается значительное преобладание этого показателя в первой группе. У женщин с опухолевыми процессами сочетание одновременного инфицирования ВПЧ и возбудителями ИППП составило 70,6% от общего числа ИППП-положительных, с воспалительными заболеваниями — 41,5%. У мужчин эти показатели составили 66,7% и 38,1% соответственно.

У мужчин группа опухолевых заболеваний была представлена только одной нозологией (РМП), у женщин — двумя (РШМ и РВ). Чаще всего ДНК ВПЧ в соскобном материале была определена у больных с РШМ (91,7 %), значительно реже у больных с РВ (14,3 %). Необходимо

отметить, что РШМ регистрировался у более молодых женщин, чем РВ. Средний возраст больных РШМ составил 40,6, а РВ — 67,3 лет. Возрастная группа женщин с доброкачественными заболеваниями занимала промежуточное положение (средний возраст — 55,5 лет). ДНК ВПЧ у них была обнаружена в 17,2 % случаев, что, вероятнее всего, отображает общее состояние инфицирования женщин в этой возрастной группе.

В случаях тяжелой дисплазии и рака вирусная нагрузка всегда превышает порог клинической значимости. При отсутствии клинической симптоматики переход в состояние дисплазии также более вероятны в случаях, когда вирусная нагрузка выше порога клинической значимости.

При анализе уровня вирусной нагрузки было установлено, что при опухолевых процессах у женщин преобладала высокая вирусная нагрузка, а при воспалительных — нагрузка с разной степенью клинической значимости выявлялись одинаково часто (табл. 4).

Обсуждение

В ходе проведенных исследований были установлены закономерности распространения ПВИ, соответствующие основным общемировым показателям. Так, отчетливо прослеживалась тенденция к снижению удельного веса ВПЧ-инфицированных больных в старших возрастных группах. В то же время, динамика снижения показателей была плавной, без значительных «пиков», как это было отмечено Brun L. et al [7]. У женщин ВПЧ высокого онкогенного риска выявлялась реже, чем у мужчин, впрочем, разница эта не была статистически значимой. Частота выявления ВПЧ среди женщин соответствовала уровню распространения ПВИ при диагностических исследованиях в других регионах страны [8,9].

Определение генотипа ВПЧ представляет особый интерес, т.к. разные типы имеют различный канцерогенный потенциал: наибольшей онкогенностью обладают 16-й и 18-й типы ВПЧ. Помимо этого, выявление нескольких генотипов ассоциировано с менее благоприятным про-

Таблица/Table 4

Результаты количественных исследований на ВПЧ ВКР в тесте «ВПЧ-скрин»
Qualitative "HPV-screen" test results for high-risk HPV

ДНК ВПЧ, lg копий/10 ⁵ клеток) HPV DNA, lg (HPV in 100.000 cells)	Клиническая интерпретация результата Clinical interpretation of results	Выявлено, % от ВПЧ-положительных Number of detected, % of HPV-positive patients		
		n	опухолевые процессы cancer	воспалительные заболевания inflammatory diseases
<3 lg	Клинически малозначимое количество вируса Clinically insignificant viral load	19,0	10,0	34,8
3-5 lg	Клинически значимое количе- ство вируса Clinically significant viral load	30,2	30,0	30,4
≥5 lg	Высокая нагрузка — маркер дис- плазии High viral load, a marker for dysplasia	50,8	60,0	34,8

гнозом течения заболевания и более высоким риском персистенции. Суммарная доля определения этих двух типов ВПЧ у женщин составила 60,8 %, у мужчин только 42,9 % от общего числа ВПЧ-положительных образцов. Несмотря на очевидное преобладание 16-го типа ВПЧ как у женщин, так и у мужчин, дальнейшие различия удельного веса в общей структуре ВПЧ-положительных между 16-м и другими типами у женщин были значительными, у мужчин, напротив, были незначительными. Пока трудно определить, являются ли установленные гендерные отличия проявлением биологии возбудителя или региональных особенностей распространения ВПЧ.

Сравнение результатов исследований, проведенных на базе двух учреждений, было интересно тем, что обследуемые группы пациентов проживали на одной территории, были использованы идентичные технологии лабораторного анализа (экстракция ДНК из клинического материала, оборудование и наборы реагентов для амплификации и детекции ДНК). Разница состояла в том, что в КДЦ, как правило, обращаются пациенты с острыми состояниями, а в онкологический институт — чаще с хронической патологией. Значительное (в 2,6 раза) превышение удельного веса 16-го типа ВПЧ у больных с воспалительными заболеваниями в настоящем исследовании может быть связано с высокой способностью этого генотипа к длительной персистенции.

Большая частота выявления ПВИ у больных с онкологическими заболеваниями репродуктивной системы, по сравнению с воспалительными, а также большая частота выявления ДНК ВПЧ на фоне инфекций, передающихся половым путем, закономерна, и отмечалась другими исследователями [13, 14].

Заключение

Проведенные исследования позволили установить некоторые гендерные и возрастные отличия в частоте распространения ВПЧ среди пациентов клиничко-диагностического отделения РНИОИ. Так, частота выявления ДНК ВПЧ среди женщин составила 34,4 %, среди мужчин — 39,9 %. Прослеживается тенденция к снижению удельного веса ВПЧ-положительных в старших возрастных группах у женщин и росту у мужчин. Зарегистрированы различия и внутри одной возрастной группы: до 25 и после 45 лет ПВИ чаще регистрировалась у женщин, чем у мужчин, а в средней возрастной группе (26-45 лет), напротив, у мужчин чаще, чем у женщин. Сочетание нескольких типов ВПЧ чаще регистрировали у молодых. Наиболее распространенным был 16 ВПЧ как у мужчин, так и женщин. В то же время в распределении последующих ранговых мест имелись некоторые гендерные отличия: у женщин за 16-м типом следовали 31-й, 52-й, 18-й и 56-й тип, а у мужчин 52-й, 56-й, 45-й и 18-й типы, при этом 51-й тип был выявлен только у женщин. Удельный вес ВПЧ-положительных среди больных с опухолевыми процессами был в 1,9 раза выше, чем с воспалительными заболеваниями. При опухолевых процессах у женщин преобладала высокая вирусная нагрузка, а при воспалительных — нагрузка с разной степенью клинической значимости встречалась одинаково часто. Сочетание ВПЧ с возбудителями ИППП чаще регистрировались у больных с онкологической патологией.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M., Dikshit R., Eser S., Mathers C., et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. // *Int J Cancer*. – 2015. – V.136(5). – P.E359-86. doi: 10.1002/ijc.29210
2. Архипова О.Е., Черногубова Е.А., Лихтанская Н.В., Тарасов В.А., Кит О.И., Матишов Д.Г. Анализ встречаемости онкологических заболеваний в Ростовской области. Пространственно-временная статистика. // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – №7. – С. 504-510
3. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) – М., 2017.
4. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы. // *Онкогинекология*. – 2012. – № 1. – С. 18-23
5. Plummer M., de Martel C., Vignat J., Ferlay J., Bray F., Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. // *Lancet Glob Health*. – 2016. – V.4(9). – P.e609-16. doi: 10.1016/S2214-109X(16)30143-7
6. Костин А.А., Старинский В.В., Самсонов Ю.В., Асратов А.Т. Анализ статистических данных о злокачественных новообразованиях, ассоциированных с вирусом папилломы человека. // *Исследования и практика в медицине*. – 2016. – Т.3, №1. – С.66-78. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-1-9
7. Bruni L., Diaz M., Castellsagué X., Ferrer E., Bosch F.X., de Sanjosé S. Cervical Human Papillomavirus Prevalence in 5

REFERENCES

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M., Dikshit R., Eser S., Mathers C., et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-86. doi: 10.1002/ijc.29210
2. Arkhipova OE, Chernogubova EA, Likhtanskaya NV, Tarasov VA, Kit OI, Matishov DG. Analysis of occurrence of oncological diseases in the Rostov Region. Spatial-time statistic. *Fundamental research*. 2013;(7):504-510 (in Russ.)
3. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2015 godu (zabolevaemost' i smertnost')*. Moscow; 2017. (in Russ.)
4. Akseľ EM. Statistics of malignant tumors of female reproductive system. *Onkoginekologiya*. 2012;(1):18-23. (in Russ.)
5. Plummer M, de Martel C, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health*. 2016;4(9):e609-16. doi: 10.1016/S2214-109X(16)30143-7
6. Kostin AA, Starinskiy VV, Samsonov YV, Asratov AT. The analysis of statistical data on malignant neoplasms associated with human P apillomavirus. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2016;3(1):66-78. (In Russ.) DOI:10.17709/2409-2231-2016-3-1-9
7. Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S. Cervical Human Papillomavirus Prevalence in 5 Continents: Meta-Analysis of 1 Million Women with Normal Cytological Findings. *J Infect Dis*. 2010;202(12):1789-99. doi: 10.1086/657321
8. Shipulina OYu. *Epidemiologicheskie osobennosti i mery profilaktiki onkoginekologicheskoi patologii papillomavirusnoi*

- Continents: Meta-Analysis of 1 Million Women with Normal Cytological Findings. // *J Infect Dis.* – 2010. – V.202(12). – P.1789-99. doi: 10.1086/657321
8. Шипулина О.Ю. Эпидемиологические особенности и меры профилактики онкогинекологической патологии папилломавирусной этиологии: автореферат дис. ... канд. мед. наук: Москва; 2013. – 24 с
 9. Роговская С.И., Михеева И.В., Шипулина О.Ю., Минкина Г.Н., Подзолкова Н.М. и др. Распространенность папилломавирусной инфекции в России. // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* – 2012. – № 1(62). – С. 25-33
 10. Чулкова О.В., Новикова Е.Г., Соколов В.В. Диагностика и лечение фоновых и предраковых заболеваний вульвы. // *Практическая онкология.* – 2006. – Т. 7. – №4. – С.197-204
 11. Вергейчик Г.И. Диагностика и лечение заболеваний аногенитальной зоны, обусловленных папилломавирусной инфекцией. // *Медицинские новости.* – 2012. – №12. – С. 68-71
 12. Орехов Д.В., Скидан Н.И., Евстигнеева Н.П., Кузнецова Ю.Н. Папилломавирусная инфекция уrogenитального тракта у мужчин репродуктивного возраста. // *Дерматовенерология.* – 2011. – № 08 (86). – С. 80-83
 13. Унаниян А.Л., Коссович Ю.М. Хронический цервицит: особенности этиологии, патогенеза, диагностики и лечения. // *Российский вестник акушера-гинеколога.* – 2012. – № 6. – С.40-45.
 14. Мальцева Л.И., Фаррахова Л.Н. Особенности лечения ВПЧ-ассоциированного цервицита. // *Эффективная фармакотерапия.* – 2013. – № 8. – С.42-48.
 15. Варегина И.З., Зыкова Т.А. Показатели широкого спектра генотипирования вирусов папилломы человека высокого канцерогенного риска. // *Актуальные проблемы деятельности консультативно-диагностических центров. Материалы ежегодной конференции ДиаМА.* Выпуск XII. Т. 2. – 2011. – С. 53-54
 - etiologii: avtoreferat dis. ... kand. med. nauk: Moskva; 2013. (in Russ.)*
 9. Rogovskaya SI Mikheeva IV, Shipulina OYu, Minkina GN, Podzolkova NM, et al. Prevalence of Human Papillomavirus Infection in Russia. *Epidemiologiya i Vaksino profilaktika.* 2012;62(1):25-33. (in Russ.)
 10. Chulkova OV, Novikova EG, Sokolov VV. Diagnostika i lechenie fonovykh i predrakovykh zabolevaniy vul'vy. *Prakticheskaya onkologiya.* 2006;7(4):197-204. (in Russ.)
 11. Vergeichik G.I. Diagnostics and treatment of anogenital zone lesions aroused with human papillomavirus infection. *Meditinskije novosti.* 2012;(12):68-71. (in Russ.)
 12. Orekhov DV, Skidan NI, Evstigneeva NP, Kuznetsova YuN. Papillomavirusnaya infektsiya urogenital'nogo trakta u muzhchin reproduktivnogo vozrasta. *Dermatovenerologiya.* 2011;8(86):80-83. (in Russ.)
 13. Unanyan AL, Kossovich YuM. Chronic cervicitis: specific features of its etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Ros. vestn. akushera-ginekologa.* 2012;(6):40-45. (in Russ.)
 14. Mal'tseva LI, Farrakhova LN. Treatment of HPV-associated cervicitis. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2013;(8):42-48. (in Russ.)
 15. Veregina IZ, Zyкова TA. Pokazateli shirokogo spektra genotipirovaniya virusov papillomy cheloveka vysokogo kantserogennoogo riska. *Aktual'nye problemy deyatel'nosti konsul'tativno-diaagnosticheskikh tsentrov. Materialy ezhegodnoi konferentsii DiaMA.* 2011:53-54. (in Russ.)

Информация об авторах

Зыкова Татьяна Алексеевна – к.м.н., заведующая лабораторией вирусологии, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-5345-4872. E-mail: tatiana2904@yandex.ru

Неродо Галина Андреевна – член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела опухолей репродуктивной системы, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-7726-6630. E-mail: nerodo@yandex.ru

Богомолова Ольга Александровна – биолог лаборатории вирусологии, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-4230-8102. E-mail: olia_bogomolova20@mail.ru.

Дурицкий Максим Николаевич – заведующий консультативно-диагностическим отделением, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-7912-6957. E-mail: rnioi@list.ru.

Сустретов Вячеслав Алексеевич – врач-онколог, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-0024-776X. E-mail: rnioi@list.ru.

Information about the authors

Tatiana A. Zyкова – PhD, Head of the Virology Laboratory, Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-5345-4872. E-mail: tatiana2904@yandex.ru

Galina A. Nerodo – Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of Russia Academy of Medical Sciences, main research worker, Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-7726-6630. E-mail: nerodo@yandex.ru

Olga A. Bogomolova – biologist of the Virology Laboratory, Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-4230-8102. E-mail: olia_bogomolova20@mail.ru.

Maksim N. Duricky – Head of Clinical and Diagnostic Department, Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-7912-6957. E-mail: rnioi@list.ru.

Vyacheslav A. Sustretov – oncologist, Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-0024-776X. E-mail: rnioi@list.ru.

Vera P. Nikitina – Doctor of Medical Sciences, Professor, leading research worker Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-6842-6559. E-mail: rnioi@list.ru

Никитина Вера Петровна – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела опухолей репродуктивной системы, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-6842-6559. E-mail: rnioi@list.ru

Меньшенина Анна Петровна – к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела опухолей репродуктивной системы, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-7968-5078. E-mail: rnioi@list.ru

Шевченко Алексей Николаевич – д.м.н., профессор, руководитель отделения онкоурологии, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-9463-134X. E-mail: rnioi@list.ru

Хомутенко Ирина Анатольевна – к.м.н., научный сотрудник отделения онкоурологии, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: rnioi@list.ru

Крузе Полина Александровна – к.м.н., научный сотрудник отдела опухолей репродуктивной системы, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-0442-122X. E-mail: pollykruze@rambler.ru

Филатова Елена Валерьевна – к.м.н., научный сотрудник отделения онкоурологии, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-7904-4414. E-mail: rnioi@list.ru

Anna P. Menshenina – PhD, leading research worker, Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-7968-5078. E-mail: rnioi@list.ru

Alexey N. Shevchenko – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Oncology Department Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-9463-134X. E-mail: rnioi@list.ru

Irina A. Khomutenko – PhD, research worker, Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: rnioi@list.ru

Polina A. Kruse – PhD, research worker Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-0442-122X. E-mail: pollykruze@rambler.ru

Elena V. Filatova – PhD, research worker Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-7904-4414. E-mail: rnioi@list.ru

Получено / Received: 28.10.2017

Принято к печати / Accepted: 29.01.2018