

В.Н. Беляковский, О.В. Аль-Яхири, А.К. Аль-Яхири
**ТИПОСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ
ИНФЕКЦИИ У ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ**

*Гомельский государственный медицинский университет, Гомельский областной клинический
онкологический диспансер, Гомель, Беларусь*

Резюме. Изучены типоспецифические особенности папилломавирусной инфекции у 584 здоровых женщин. Наиболее частым типом в группе здоровых женщин явился ВПЧ ВКР 16 ($22,4 \pm 3,2\%$) ($p < 0,05$); среди остальных 11 типов выделяется ВПЧ ВКР 56 типа (16,5%) и встречается чаще, чем ВПЧ ВКР 18 типа (χ^2 , $P=0,02$), он также достоверно чаще встречался, чем ВПЧ СКР 35, 39, 58 и 59 типа ($\chi^2=3,7$, 4,5, 7,3 и 3,7 а $P=0,05$, 0,03 0,01 и 0,05 соответственно), в сравнении с остальными ВПЧ различия статистически недостоверны ($p > 0,05$). Установлено, что ВПЧ широко распространены среди женщин репродуктивного возраста Гомельской области. Исследование показало высокую частоту ВПЧ ВКР у женщин в возрасте 20-24 лет (61,5%).

Ключевые слова: Здоровые женщины, папилломавирусная инфекция, генотип.

Актуальность. На сегодняшний день вирус папилломы человека (ВПЧ) является одной из наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), которой инфицирована большая часть сексуально активного населения планеты. Максимум заражения ВПЧ-инфекцией приходится на возраст 18-25 лет и снижается после 30 лет, когда существенно возрастает частота дисплазий и рака шейки матки, пик которого приходится на 45 - 55 лет [2, 8]. По данным некоторых авторов в Испании ВПЧ высокого канцерогенного риска диагностируются у 5% женщин, в Австралии – у 68% [4, 5]. В США максимальная инфицированность вирусами папилломы человека 22 типов регистрируется у 27% женщин до 24 лет, затем с возрастом снижается [8]. В Колумбии, Чили, Мексике в этом возрасте инфицированность регистрируется у 14% здоровых женщин, затем снижается и снова возрастает в период с 45 до 55 лет до 12-13% [8]. В России ВПЧ выявляется у 30,3% здорового населения [1].

Практически во всех регионах мира у больных раком шейки матки наиболее часто (в пределах от 47,7% в Африке до 79,6% в Китае) встречается ВПЧ 16 типа, на втором месте преимущественно – ВПЧ 18 типа, в Китае – ВПЧ 58 типа, причем чаще, чем 18 тип в три раза [6].

Знание об инфицированности населения ВПЧ ВКР позволяет расширить группу риска развития рака шейки матки у женщин, применить у них методы углубленной диагностики и предупредить развитие данной патологии. Информация об инфицированности молодых здоровых женщин ВПЧ ВКР в конкретном регионе является хорошей мотивировкой широкого внедрения вакцин против папилломавирусов [3, 7].

Материал и методы исследования. Объектом исследования были выбраны 584 женщины, проживающие в Гомельской области республики Беларусь, в возрасте от 15 до 59 лет, которые были обследованы молекулярно-генетическим методом ПЦР на ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР) и цитологическим методом.

Материалами исследования служили данные анкетирования обследуемых женщин. Анкетированные исследования дополнились общеклиническим и гинекологическим обследованиями. При сборе анамнеза особое внимание уделено возрасту, уровню образования, социальному статусу, семейному положению, жалобам, половой функции (возраст начала половой жизни, количество половых партнеров), особенностям репродуктивной функции (течению и исходам предыдущих беременностей), используемым методам контрацепции, вредным привычкам (курению, употреблению алкоголя), наличию в анамнезе заболеваний дистального отдела репродуктивной системы и др. После заполнения анкет производился забор материала для цитологического исследования.

Материал для цитологического исследования брался цитощеткой путем соскабливания поверхностных клеток с патологических участков шейки матки и цервикального канала. Исследование мазков проводилось в цитологической лаборатории Гомельского областного клинического онкологического диспансера.

Для выявления и дифференциации ДНК ВПЧ использовался ПЦР- набор АмплиСенс® FRT ВПЧ ВКР генотип RG4x, предназначенный для выявления и дифференциации ДНК ВПЧ ВКР 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 типов в эпителии слизистых оболочек методом ПЦР в режиме реального времени с эндогенным внутренним контролем (участок p-глобинового гена). При использовании набора АмплиСенс® FRT ВПЧ ВКР генотип RG4x исследования проводили на 4-х канальном Real-Time PCR амплификаторе RotorGene 3000 Corbett Research (Австралия). Выделение ДНК проводили стандартно сорбционным методом. В качестве исходного материала были использованы цервикальные мазки, которые вносились в пробирки, содержащие 1 мл физиологического раствора.

Полученные результаты и их обсуждение. Из 584 женщин у 182 (31,2±1,9%) были диагностированы ВПЧ ВКР и среднего канцерогенного риска (СКР), у 170 (29,1%) пациенток выявлен генотип ВПЧ.

С целью изучения особенностей вирусоносительства мы исследовали частоту встречаемости различных генотипов ВПЧ у здоровых женщин, результаты представлены на рисунке 1.

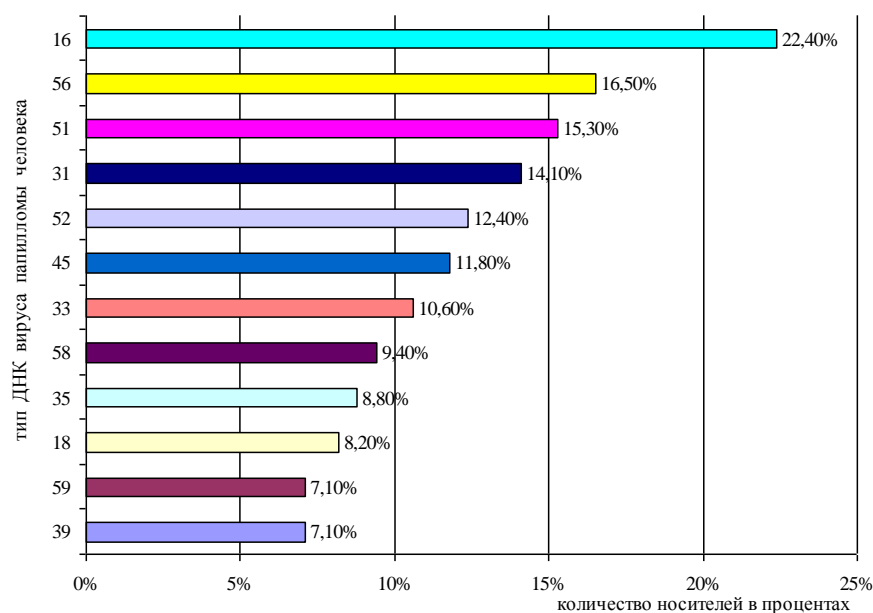


Рис. 1 - Частота ВПЧ ВКР и СКР у всех обследованных женщин

Как следует из рисунка 1, наиболее часто встречается ВПЧ ВКР 16 типа - $22,4 \pm 3,2\%$ ($p < 0,05$). Обращает на себя внимание тот факт, что среди остальных 11 типов выделяется ВПЧ ВКР 56 типа, диагностированный у 16,5% женщин, он встречается чаще, чем ВПЧ ВКР 18 типа (χ^2 , $P=0,02$) и ВПЧ СКР 35, 39, 58 и 59 типов ($\chi^2=3,7$, 4,5, 7,3 и 3,7 а $P=0,05$, 0,03 0,01 и 0,05 соответственно), в сравнении с остальными ВПЧ различия статистически недостоверны ($p > 0,05$). По литературным данным ВПЧ 56 типа занимает, как правило, 4-5 позицию [4, 5, 6].

Среди ВПЧ СКР типов выделяется 51 тип, который встречался у 15,3% женщин и чаще чем ВПЧ ВКР 18 типа. Этот тип также был доминирующим среди остальных ВПЧ СКР типов, и достоверно диагностирован чаще, чем ВПЧ 39 и 59 типов [4, 5, 7].

Анализируются особенности вирусоносительства в зависимости от количества и вида генотипов - монотип или ассоциация разных типов (см. таблица 1).

Установлено, что носительство в виде монотипа ВПЧ СКР встречалось наиболее часто, его удельный вес составил 39,4%, в то время монотип ВПЧ ВКР занимал второе место – 31,8%. Обращает на себя внимание, что ассоциированные формы ВПЧ ВКР и СКР находились на третьем месте.

У инфицированных женщин преобладало носительство ВПЧ ВКР ($52,8 \pm 3,7\%$), в основном в виде монотипа или ассоциации ВПЧ ВКР и ВПЧ СКР.

Сведения о частоте встречаемости ВПЧ в зависимости от возраста обследуемых женщин, представлены на рисунке 2.

Таблица 1

Распределение больных в зависимости от характера носительства ВПЧ

№	Носительство ВПЧ	n	M±m
1	Моно ВКР	54	31,8±3,6
P _i 1,2 ; 1,3; 1,5 **			
2	Асоц. ВКР СКР	31	18,2±3,0
P _i 2,3 ; 1,5 **			
3	Асоц. Только ВКР	4	2,4±1,2
4	Моно СКР	67	39,4±3,8
P _i 4,2 ; 4,3; 4,5 **			
5	Асоц. Только СКР	14	8,2±2,1

Примечание: P_i – достоверность отличий; P_i * – при P<0,05; P_i ** – при P<0,01

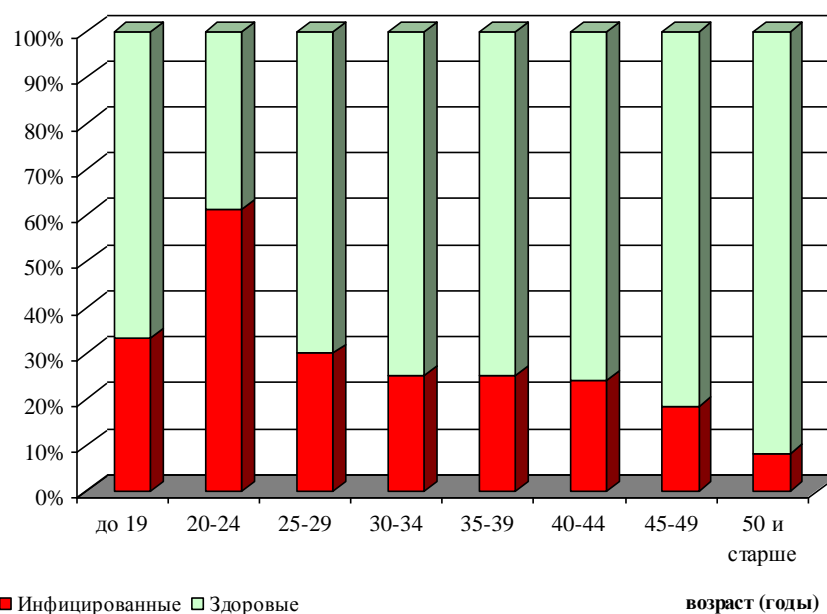


Рис. 2 Частота встречаемости ВПЧ высокого канцерогенного риска у обследованных женщин в зависимости от их возраста

Из данных, представленных на рисунке 2, следует, что самая высокая инфицированность ВПЧ выявлена у пациенток в возрасте 20-24 лет (61,5±5,0%). В возрасте 25-29 лет инфицированность ниже – до 30,0±4,6%. В более старших возрастных группах отмечается тенденция к снижению инфицированности от 25,3±4,4% у пациенток в возрасте 30-34 лет до 8,1±4,5 % в 50 лет и старше.

Данные о выявлении ВПЧ в зависимости от уровня образования показали, что самая высокая инфицированность ВПЧ обнаружена у женщин с неполным высшим образованием, то есть, у студенток (50,9±6,9%), (p<0,01). Почти одинаковой оказалась инфицированность ВПЧ пациенток с высшим, средним специальным и средним образованиями (30,0 , 28,8 и 30,8% женщин соответственно). Зависимость

инфицированности ВПЧ от социального положения изучена нами и представлена на рисунке 3.

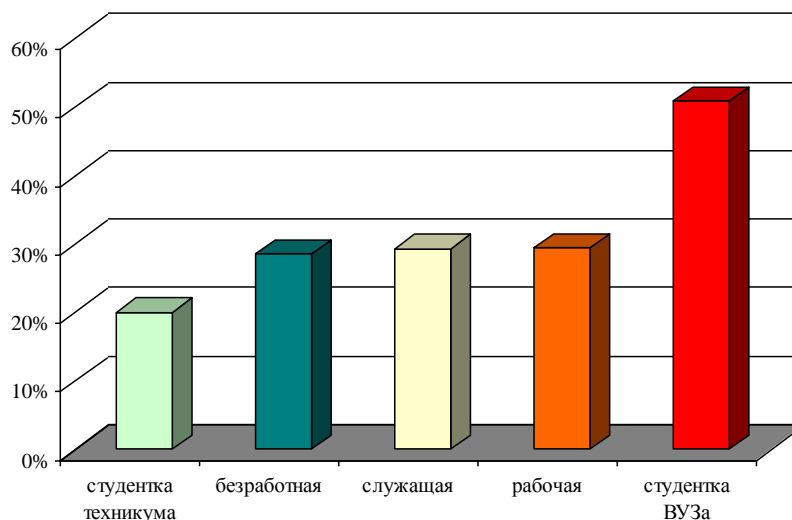


Рис. 3 Частота встречаемости ВПЧ высокого онкогенного риска у обследованных женщин в зависимости от их социального статуса.

Существующее в литературе мнение о том, что ВПЧ страдают преимущественно женщины с низким социальным статусом, не является столь однозначным, о чем свидетельствуют приведенные данные на рисунке 3.

Инфицированность ВПЧ в зависимости от особенностей семейного статуса представлена на рисунке 4.

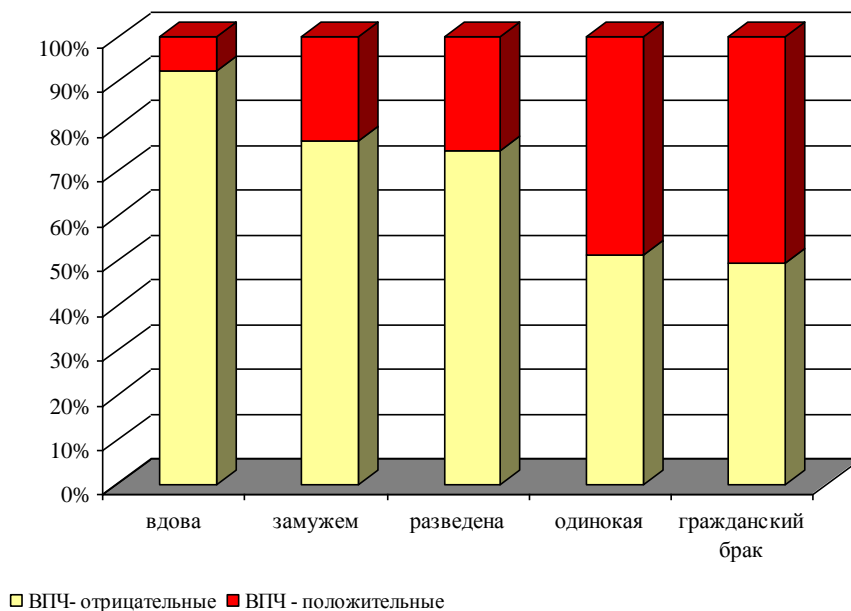


Рис. 4 Частота встречаемости ВПЧ высокого онкогенного риска у обследованных женщин в зависимости от особенностей семейного статуса

Как следует из данных рисунка 4, частота обнаружения онкогенных типов ВПЧ среди незамужних женщин в 1,3 раза выше, чем среди замужних ($\chi^2= 22,2$ $p<0,01$). При детальном анализе инфицированности в зависимости от семейного положения выявлено, что она оказалась самой высокой у пациенток находящихся в гражданском

браке, на втором месте у одиноких женщин. Инфицированность достоверно оказалась выше у одиноких ($\chi^2=25,8$ и $7,9$, а $P<0,001$ и $0,005$) и состоящих в гражданском браке ($\chi^2 =21,5$ и $8,2$, а $P<0,001$ и $0,004$) нежели у замужних и вдов.

Зависимость инфицирования ВПЧ от количества половых партнеров у обследованных женщин, представлена в таблице 2.

Таблица 2.

Частота ВПЧ у обследованных женщин в зависимости от количества половых партнеров

Количество половых партнеров за период половой жизни		ВПЧ (+)	ВПЧ (-)	Всего
1	n	45	137	182
	%	24,6±4,0	75,4±4,0	100
2-6	n	108	218	326
	%	33,1±3,4	66,9±3,4	100
7-10	n	23	26	49
	%	46,9±7,1	53,1±7,1	100
11-20	n	4	14	18
	%	22,2±9,8	77,8±9,8	100
более 20	n	3	6	9
	%	33,3±15,7	66,7±15,7	100

По данным таблицы 2 видно, что с увеличением количества половых партнеров у женщин не имеет линейной зависимости с риском инфицирования ВПЧ, однако существует тенденция к увеличению риска от 24,6% при наличии 1 партнера и до 46,9% – при количестве половых партнеров 7-10 ($\chi^2=9,3$, а $P=0,002$). При наличии более 10 половых партнеров не установлено увеличения частоты инфицирования ВПЧ по сравнению с женщинами, имеющими 1 партнера, так как количество таких женщин в исследуемой группе очень мало (4,6%), что можно объяснить малой выборкой пациенток (9 женщин).

В качестве профилактики передачи ВПЧ принято считать, что большое значение имеет использование барьерных средств контрацепции. Поэтому целесообразно рассмотреть взаимосвязь между используемыми методами контрацепции и частотой встречаемости ВПЧ (см. таблица 3).

Результаты, представленные в таблице 5, не показали преимущества барьерной контрацепции презервативом: инфицированность ВПЧ оказалась почти одинаковой при пользовании презервативом, оральными контрацептивами и др.

Таблица 3.

Частота ВПЧ у обследованных женщин в зависимости от методов контрацепции

Вид контрацепции		ВПЧ (+)	ВПЧ (-)	Всего
Презерватив	n	38	86	124
	%	30,6±4,1	69,4±4,1	100
Прерванный половой акт	n	44	96	140
	%	31,4±3,9	68,6±3,9	100
Внутриматочный контрацептив	n	16	41	57
	%	28,1±6,0	71,9±6,0	100
КОК	n	11	22	33
	%	33,3±8,2	66,7±8,2	100
Сочетанные	n	31	55	86
	%	36,1±5,2	64,0±5,2	100
Нет	n	42	102	144
	%	29,1±3,8	70,8±3,8	100

Мы проанализировали распространенность ВПЧ у женщин с различным количеством беременностей. Выявлено что с увеличением количество беременности уменьшается риск инфицированности ВПЧ. Так инфицированность ВПЧ была выше более чем в 2 раза не беременевших женщин по сравнению с женщинами, имеющими более 3-х беременностей ($\chi^2=27,4$, а $P<0,001$).

Такая картина наблюдалась и в зависимости от количества родов (см. рис.5).

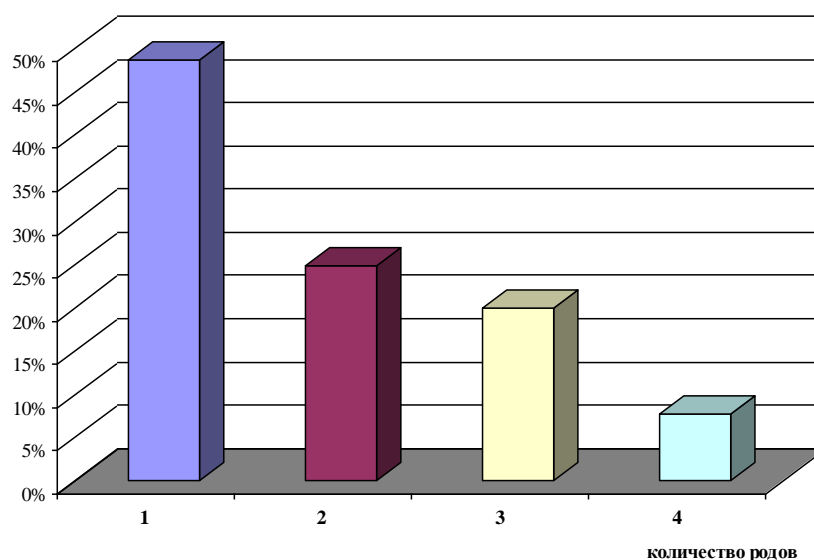


Рис 5. Частота встречаемости ВПЧ высокого онкогенного риска у обследованных женщин в зависимости от количества родов

Достаточно наглядно высокая инфицированность у не рожавших женщин, она в 6,3 раза выше, чем у женщин имевших 3 родов и более ($\chi^2=8,2$, а $P=0,004$). То есть, выявлена закономерность – чем больше родов, тем меньше инфицированность.

Результаты, представленные на рисунке 5 указывают на то, что продолжительная жизнь в семье приводит к снижению инфицированности.

В связи с обсуждением в литературе возможного влияния курения на частоту инфицирования ВПЧ и развития рака шейки матки, прослежена связь между курением и обнаружением ДНК ВПЧ. Среди женщин, которые курят, частота встречаемости ВПЧ оказалась выше, чем среди некурящих (38,3% и 28,6% соответственно $\chi^2 = 5,0$ $P = 0,03$). Среди курящих женщин при длительности курения до 1 года и от 2-х и более лет инфицированность достигла 35,3% и 67,6% соответственно, а $\chi^2 = 6,0$ $P = 0,01$. Практически с такой же частотой онкогенные типы папилломавирусной инфекции регистрировали при различном количестве выкуриваемых сигарет (32,9% при выкуривании до 5 сигарет в день и 47,8% при выкуривании более 10 сигарет в день).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о широком поражении здоровых женщин папилломавирусной инфекцией, особенно в молодом возрасте, что является обоснованием проведения первичной профилактики женского населения путем вакцинации.

Выводы.

1. Максимальная инфицированность папилломавирусной инфекцией диагностируется в возрастной группе здоровых женщин 20-24 лет (61,5%).

2. Среди всех генотипов ВПЧ ВКР диагностируется у 52,8±3,7% женщин.

3. Структура генотипов ВПЧ у женщин Гомельской области значительно отличается от других регионов: на первом месте диагностируется ВПЧ ВКР 16 типа – 22,4±3,2%, на втором – ВПЧ ВКР 56 типа – 16,5%, ВПЧ ВКР 18 типа лишь на 10 позиции – 8,2%, что доказывает возможность наличия региональных особенностей в государствах, расположенных на одном континенте.

Литература

1. Александрова, Ю.Н. ПВИ у здоровых женщин / Ю.Н. Александрова, А.А.Лыщев, Н.Р. Сафронникова // *Вопр. Онкол.* – 2000, С-Петербург. – т. 6, № 2. - С. 175-179.
2. Папилломавирусная инфекция. Клиника, диагностика, лечение /В.А. Молочов [и др.] // *Пособие для врачей.* М.: Издательский дом “Русский врач”. 2004. 44 с.
3. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? Thy international perspective / Munoz Nubia, [et. al] // *Int. J. Cancer:* 111-2004, 278-285.
4. Assotiations of high-risk HPV types and viral load with cervical cancer in China / Y. Wu [et al.] // *J. Clin. Virol.* – 2006. – Vol. 35, № 3. – P. 264-269.
5. Bosch, A. Epidemiology of HPV and associated neoplasia. Book of abstracts, HPV conference / A. Bosch // Hannover, lune 2-5, 2005.
6. High prevalence of human papillomavirus type 58 in Chinese women with cervical cancer and precancerous lesions / P.K. Chan [et al.] // *J. Med. Virol.* -1999. - Vol. 59, № 2. - P. 232-238.
7. News media coverage of human papillomavirus. R. Anhang, J. Stryker, T. Wright, S. Goldie. // *Cancer.* 2004. – 100, № 2. – P. 308-314.
8. Prevalence of HPV Infection Among Females in the United States /E.F. Dunne [et al.] // *JAMA,* February JAMA – 2007 – 297. – P. 813-819.

Abstract

Beliakovski V.N., Al-Yahiri O.V., Al-Yahiri A.K.

A TYPE IS SPECIFICITY THE FEATURE OF PAPILLOMAVIRUS INFECTION FOR HEALTHY WOMEN GOMEL REGION

Gomel state medical university, Gomel regional clinical oncologic dispensary, Gomel, Belarus

The type is specificity features of papillomavirus infection are studied in 584 healthy women. The most common types in the group of healthy women were HPV 16(22,4±3,2%)(p<0,05), 56 (16,5%), it more often, than 18 type (χ^2 , P=0,02) and more, than 35, 39, 58 and 59 types ($\chi^2=3,7$, 4,5, 7,3 and 3,7 P=0,05, 0,03, 0,01 и 0,05 accordingly). It is installed that HPV broadly wide-spread amongst fertile women's in Gomel region. The Study has shown the radio frequency HPV with "high-risk" beside women's at age 20-24 years (61,5%).

The Keywords: healthy women's, HPV infection, the type is specificity features.

