

УДК: 578.233.42

Анализ уровня инфицированности вирусом папилломы человека населения Ростова-на-Дону

Миктадова А.В., Сараев К.Н., Лебедев В.В., Полтавский М.А., Попова З.Г., Коваленко К.А.

В работе проанализирована частота выявления типов вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска среди жителей Ростова-на-Дону. Частота ВПЧ-положительных проб среди женщин составила 40 %, среди мужчин — 21, 5 %. Частота обнаружения папилломавируса наибольшая среди молодых лиц до 35 лет. Более 40 % ВПЧ-положительных лиц имеют среднюю концентрацию вируса, при которой возможна дисплазия клеток.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, скрининг, вирусная нагрузка

The frequency of the human papillomavirus in the population of the Rostov-on-Don

Miktadova A.V., Saraev K.N., Lebedev V.V., Poltavskiy M.A., Popova Z.G., Kovalenko K.A.

In this study the detection frequency of human papilloma virus types with high carcinogenic risk among residents of Rostov-on-Don was analyzed. The frequency of HPV-positive samples among women was 40 %, among men — 21, 5 %. Detection frequency of human papillomavirus was highest among young persons up to 35 years. More than 40 % of HPV-positive persons had an average concentration of virus which may cause the cell dysplasia.

Keywords: human papillomavirus, screening

Введение

Вирус папилломы человека (ВПЧ) относится к семейству паповавирусов (Papovaviridae), группе Papillomavirus (HPV). ВПЧ является чисто эпителиотропным вирусом. Актуальность изучения папилломавирусной инфекции (ПВИ) определяется чрезвычайно высоким канцерогенным потенциалом ряда генотипов ВПЧ и является не только медицинской, но социальной демографической проблемой. В насто-

ящее время выделено более 130 различных генотипов вируса, среди которых почти 30 были обнаружены в кондиломатозных, предраковых и раковых поражениях вульвы, влагалища и шейки матки [1]. Если многочисленные эпидемиологические исследования доказали безусловную роль ВПЧ в способности индуцировать неопластические процессы в шейке матки, то у мужчин роль ВПЧ как кофактора в формировании рака полового члена, предстательной железы и яичек дискутируется.

Цель исследования

Целью данной работы было изучение частоты регистрации вируса папилломы человека среди жителей Ростова-на-Дону в зависимости от пола.

Материал и методы

Материалом для исследования послужили образцы ДНК, полученные из эпителиальных клеток урогенитального тракта женщин и мужчин. Всего было исследовано 5655 образцов ДНК лиц женского пола и 3291 образец ДНК мужчин.

Для выделения ДНК использовали набор реагентов «ДНК-сорб-АМ» (производства АмплиСенс, Россия). Для выявления ВПЧ 11 онкогенно опасных типов (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 58, 59 и 67 типы) использовали тест-систему «АмплиСенс ВПЧ ВКР скрин». Метод основан на одновременной амплификации (мультиплекс-ПЦР) участков ДНК ВПЧ и участка β -глобинового гена, используемого в качестве эндогенного внутреннего контроля.

Для количественного анализа онкогенно опасных типов ВПЧ использовали тест-систему «АмплиСенс ВПЧ ВКР скрин-титр-FL». Количественное определение ДНК ВПЧ основано на существовании линейной зависимости между циклом начала увеличения флуоресценции образца и исходной концентрацией ДНК-мишени. Для выявления и определения генотипа ВПЧ использовали тест-систему «АмплиСенс ВПЧ ВКР генотип FRT», которая позволяет дифференцировать ДНК вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 и 59 типы).

Результаты и обсуждение

Эпидемиологически выделяют «кожные», тропные к ороговевающему эпителию типы (в основном роды β и γ) и слизистые или аногенитальные (тропные к слизистым оболочкам) типы вируса (род α). С поражением урогенитального тракта ассоциируют 35 типов ВПЧ. По мере изучения ВПЧ выяснилось, что риск злокачественного перерождения связан с несколькими типами вируса (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45,

51, 52, 54, 56, 58, 59, 66, 68), которые обозначены как типы высокого онкогенного риска [2].

В настоящее время известно, что папилломавирусная инфекция передается преимущественно половым (с инфицированием сексуальных партнеров в 60 %) [3] и контактно-бытовым путем, а также при проведении медицинских исследований, при прохождении плода через инфицированные родовые пути (с этим путем передачи связывают ювенильный папилломатоз гортани и рецидивирующий респираторный папилломатоз с кистозом легких у детей) [4].

По данным литературы инфицированность населения России и мира вирусом папилломы человека в целом составляет от 40 до 80 % [3]. Однако инфицированность аногенитальными типами ВПЧ составляет 10—20 %, в Москве — 16 %, в Нижнем Новгороде — 33, 4 % [5; 6].

Папилломавирусная инфекция поражает как женщин, так и мужчин, однако из-за гормональных различий вероятность развития опухолей у мужчин гораздо ниже, чем у женщин. Тем не менее, мужчины в течение длительного времени могут быть носителями ВПЧ и передать вирус женщинам.

Генодиагностика папилломавирусной инфекции позволяет быстро с высокой чувствительностью и специфичностью выявлять этиологический фактор возможной патологии, определять группы риска по онкозаболеваниям урогенитального тракта и вовремя предотвратить неконтролируемый рост инфекций в популяции.

Анализ данных скрининга на вирус папилломы человека показал, что частота ВПЧ-положительных проб среди женщин составила 40, 0 %, среди мужчин — 21, 5 %. При этом наибольшая частота инфицированных лиц как женского, так и мужского пола приходится на молодых людей до 35 лет. В этой возрастной группе более половины лиц являются носителями вируса папилломы человека. Наши данные соответствуют данным литературы, согласно которым пик выявления ВПЧ приходится на возрастные группы до 29 лет [5; 7], у которых отмечается наибольшая сексуальная активность и смена половых партнеров. Среди населения США 44, 8 % инфицированных папилломавирусом — это лица в возрасте от 20 до 24 лет [8].

Самыми опасными типами ВПЧ являются 16 и 18 типы. Одновременное инфицирование данными типами ВПЧ обуславливает 70 % случаев цервикального рака [3]. Частота выявления 16 и 18 типов вируса среди жителей Ростова-на-Дону представлена в таблице 1. Как видно из данных таблицы частота выявления вируса папилломы человека 16 и 18 типов среди лиц младше 20 лет составляет около 15 %, и с возрастом снижается. Среди лиц старше 30 лет частота выявления самых опасных типов ВПЧ достоверно ниже по сравнению с более молодыми возрастными группами.

Однако в старших группах в силу возрастных изменений иммунитета и гормональных функций организма возможны проявления папилломавирусной инфекции и клеточная трансформация ракового характера. От заражения ВПЧ до развития предрака и рака шейки матки в среднем проходит 20 лет [9]. Более высокий риск (130-кратный) отмечается у женщин старше 30 лет, инфицированных типами ВПЧ высокого онкогенного риска, включая в первую очередь типы 16 и 18 [3].

Таблица 1 — Частота обнаружения вируса папилломы человека 16 и/или 18 типов в зависимости от возраста

Частота регистрации положительных проб (%)	До 20 лет	20—30 лет	31—40 лет	Старше 40 лет
	14, 8 ± 2, 01	12, 5 ± 0, 52	7, 9 ± 0, 73**	5, 4 ± 0, 77***

Примечание: ** — статистически значимые отличия по сравнению с первой возрастной группой при $P < 0, 01$ %; *** — статистически значимые отличия по сравнению с первой возрастной группой при $P < 0, 001$.

Папилломавирусная инфекция обладает дозозависимым эффектом — при высокой концентрации ДНК ВПЧ в материале риск развития неоплазии и опухоли более высокий [10]. Пороговый уровень клинически значимого количества вируса составляет 103 геномных эквивалентов ВПЧ, приходящихся на 105 клеток [9; 11].

Результаты определения вирусной нагрузки среди ВПЧ-положительных проб жителей Ростова-на-Дону представлены в таблице 2. Около трети ВПЧ-положительных лиц имеют незначительную вирусную нагрузку, что указывает на благоприятное развитие событий — высока вероятность спонтанного исчезновения вируса папилломы человека. Более 40 % обследованных лиц имеют вирус папилломы человека в «средней» концентрации, при которой возможна дисплазия клеток. Если среди женщин в 28 % случаев наблюдается высокая концентрация вируса, то среди мужчин данный показатель составил 10 %. Среди лиц с высоким уровнем вируса папилломы человека (более 5 lg ВПЧ на 100 тыс. клеток) более 70 % являются молодыми людьми в возрасте до 30 лет.

Таблица 2 — Распределение ВПЧ-положительных лиц в зависимости от пола и концентрации вируса папилломы человека

Пол	Содержание ВПЧ (lg ВПЧ на 100 тыс. клеток)		
	Менее 3 lg	От 3 до 5 lg	Более 5 lg
Женский	28, 8 %	42, 8 %	28, 4 %
Мужской	32, 0 %	58, 0 %	10 %

По результатам генотипирования ВПЧ установлено, что среди женщин чаще всего встречаются 16, 51 и 31 типы ВПЧ; среди мужчин — 16, 51 и 33 типы вируса.

Наши данные соответствуют данным литературы о доминировании 16, 33, 31 генотипов ВПЧ [6]. 16 тип вируса папилломы человека чаще всего встречается и в других популяциях России. Поведение различных генотипов ВПЧ в организме женщины неодинаково: 16 тип является максимально агрессивным и при инфицировании этим типом вероятность персистенции выше, тогда как для 51 типа наблюдается высокая вероятность элиминации в течение года [12].

Более полная информация о прогнозе течения заболевания может быть получена при одновременном количественном определении ВПЧ высокого канцерогенного риска и определении уровня экспрессии онкогенов ВПЧ E6/E7 [13]. При интеграции в геном клетки вирус папилломы человека способен утрачивать практически все гены (в том числе и те, которые являются мишенью для ПЦР), за исключением онкогенов E6 и E7. Известно, что при переходе инфекционного состояния из стадии легкой дисплазии в стадию тяжелой дисплазии происходит деструкция гена супрессора E2, который сдерживает экспрессию онкогенов E6/E7. Как только происходит разрыв E2, начинается активная наработка E6/E7, главным последствием чего является функциональная инактивация белков-регуляторов p53 и pRb [14; 15].

Таким образом, результаты исследования показали, что среди жителей Ростова-на-Дону наибольший процент инфицирования ВПЧ приходится на лиц в возрасте 19—35 лет. При этом чаще всего вирусная нагрузка соответствует среднему уровню. Самым частым выявляемым типом является 16 тип вируса папилломы человека.

Литература

1. Дубинский В.В. Урогенитальная папилломавирусная инфекция // Российский журнал кожных и венерических болезней 2000.—№ 5.— С. 50—55.
2. Никитина Е.Г., Видяева И.Г., Асадчикова О.Н. Выявление вирусов папилломы человека высокого канцерогенного риска методом ПЦР при различных патологиях шейки матки // Сибирский онкологический журнал, 2008. № 1. С. 97—99.
3. Monk B., Tewari K. The spectrum and clinical sequelae of human papillomavirus infection // *Gynecol. Oncol.*, 2007. V. 107, S6—13.
4. Sinal S., Wood C. Human papillomavirus infections of the genital and respiratory tracts in young children // *Semin Pediatr Infect Dis.*, 2005. V. 16. P. 306—316.
5. Куевда Д., Сафонова А., Пикасова О., Шипулина О. Результаты апробации ВПЧ-тестирования в программе цервикального скрининга в Москве // Молекулярная диагностика, 2007. Т. 3. С. 127—129.
6. Мазепа В., Бруснигина Н., Орлова К., Черневская О., Махова М., Сперанская Е. Выявление ВПЧ высокого канцерогенного риска у женщин репродуктивного возраста // Молекулярная диагностика, 2007. Т. 3. С. 133—134.

7. Ващенко С., Семухина О., Иванец Т., Милова О. Генодиагностика папилломавирусной инфекции при патологии шейки матки у женщин Приморского края // Молекулярная диагностика, 2007. Т. 3. С. 77—81.
8. Steben M., Duarte-Franco E. Human papillomavirus infection: epidemiology and pathophysiology // *Gynecol Oncol.*, 2007. V. 107, S2—5.
9. Куевда Д., Шипулина О. ВПЧ-тестирование: алгоритмы диагностики и требования к молекулярным тестам для выявления вирусов папилломы человека // Молекулярная диагностика, 2007. Т. 3. С. 108—119.
10. Башмакова М.А., Савичева А.М. Папилломавирусная инфекция. Н. Новгород, М., Мед книга. 2002. 20 с.
11. Насонова В., Куевда Д., Шипулина О. Разработка тест-системы для скринингового выявления 11 генотипов ВПЧ высокого канцерогенного риска в формате клинически значимого количества, основанной на ПЦР с детекцией флуоресцентного сигнала по конечной точке // Молекулярная диагностика, 2007. Т. 3. С. 135—140.
12. Насонова В., Куевда Д., Новоселова А. Течение ВПЧ-инфекции у женщин с признаками цервикальной патологии // Молекулярная диагностика, 2007. Т. 3. С. 141—145.
13. Трофимова О., Куевда Д., Шипулина О., Минкина Г., Большенко Н. Повышенная экспрессия онкогенов ВПЧ как маркер существования или развития тяжелой цервикальной патологии и рака шейки матки // Молекулярная диагностика, 2007. Т. 3. С. 151—154.
14. Thierry F. E2F-Rb complexes assemble and inhibit cdc25A transcription in cervical carcinoma cells following repression of human papillomavirus oncogene expression // *Mol Cell Biol.*, 2000. V. 20. P. 1059—1067.
15. Thierry F. Transcriptional regulation of the papillomavirus oncogenes by cellular and viral transcription factors in cervical carcinoma // *Virology*, 2009. V. 384. P. 375—379.

Literature

1. Dubinskij V.V. Urogenitalnaya papillomavirusnaya infekciya // *rossijskij zhurnal kozhnyx i venericheskix boleznej* 2000.—№ 5.— s. 50—55.
2. nikitina e.g., vidyaeva i.g., asadchikova o.n. vyyavlenie virusov papillomy cheloveka vysokogo kancerogenного риска metodom pcr pri razlichnyx patologiyax shejki matki // *sibirskij onkologicheskij zhurnal*, 2008. № 1. s. 97—99.
3. monk b., tewari k. the spectrum and clinical sequelae of human papillomavirus infection // *gynecol. oncol.*, 2007. v. 107, s6—13.
4. sinal s., wood c. human papillomavirus infections of the genital and respiratory tracts in young children // *semin pediatr infect dis.*, 2005. v. 16. p. 306—316.
5. kuevda d., safonova a., piksasova o., shipulina o. rezultaty aprobacii vpch-testirovaniya v programme cervikalnogo skrininga v moskve // *molekulyarnaya diagnostika*, 2007. t. 3. s. 127—129.

6. mazepa v., brusnigina n., orlova k., chernevskaya o., maxova m., speranskaya e. vyavlenie vpch vysokogo kancerogenного риска u zhenshin reproduktivного возраста // molekulyarnaya diagnostika, 2007. t. 3. s. 133—134.

7. vashhenko s., semuxina o., ivanec t., milova o. genodiagnostika papillomavirusnoj infekcii pri patologii shejki matki u zhenshin primorskogo kraja // molekulyarnaya diagnostika, 2007. t. 3. s. 77—81.

8. steben m., duarte-franco e. human papillomavirus infection: epidemiology and pathophysiology // gynecol oncol., 2007. v. 107, s2—5.

9. kuevda d., shipulina o. vpch-testirovanie: algoritmy diagnostiki i trebovaniya k molekulyarnym testam dlya vyyavleniya virusov papillomy cheloveka // molekulyarnaya diagnostika, 2007. t. 3. s. 108—119.

10. bashmakova m.a., savicheva a.m. papillomavirusnaya infekciya. n. novgorod, m., med kniga. 2002. 20 s.

11. nasonova v., kuevda d., shipulina o. razrabotka test-sistemy dlya skringovogo vyavleniya 11 genotipov vpch vysokogo kancerogenного риска v formate klinicheski znachimogo kolichestva, osnovannoj na pcr s detekciej fluorescentnogo signala po konechnoj tochke // molekulyarnaya diagnostika, 2007. t. 3. s. 135—140.

12. nasonova v., kuevda d., novoselova a. techenie vpch-infekcii u zhenshin s priznakami cervikalnoj patologii // molekulyarnaya diagnostika, 2007. t. 3. s. 141—145.

13. trofimova o., kuevda d., shipulina o., minkina g., bolshenko n. povyshennaya ekspressiya onkogenov vpch kak marker sushhestvovaniya ili razvitiya tyazhelej cervikalnoj patologii i raka shejki matki // molekulyarnaya diagnostika, 2007. t. 3. s. 151—154.

14. thierry f. e2f-rb complexes assemble and inhibit cdc25a transcription in cervical carcinoma cells following repression of human papillomavirus oncogene expression // mol cell biol., 2000. v. 20. p. 1059—1067.

15. thierry f. transcriptional regulation of the papillomavirus oncogenes by cellular and viral transcription factors in cervical carcinoma // virology, 2009. v. 384. p. 375—379.