DOI: 10.21870/0131-3878-2018-27-3-55-64

УДК 618.146-006.6-02:578.827.1

Распространённость вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска при неопластических патологиях шейки матки

Мкртчян Л.С., Каприн А.Д.¹, Иванов С.А.¹, Киселева В.И., Минакова Ю.В., Любина Л.В.,
Безяева Г.П., Панарина Л.В., Замулаева И.А., Крикунова Л.И.

МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск;
¹ ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск

Инфицирование вирусом папилломы человека высокого канцерогенного риска является причиной развития цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN) различной степени тяжести, которые в 5-15% случаев трансформируются в инвазивный рак шейки матки (РШМ). В работе изучена распространённость различных генотипов вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР) при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях и раке шейки матки I-III стадий в зависимости от возраста, степени тяжести и распространённости неопластического процесса у лиц, проживающих в Центральном федеральном округе России, в том числе на территориях, радиационно загрязнённых в результате аварии на Чернобыльской АЭС. В исследование включено 465 больных с морфологически верифицированными цервикальными неоплазиями: CIN I-III – 262 больных и РШМ I-III стадий – 203 больных. Выявлен достаточно высокий уровень инфицирования больных вирусом папилломы человека высокого канцерогенного риска (CIN I-III – 64,9%, РШМ I-III стадий – 87,2%, $p < 0,0001$) с превалированием 16 (52%) и 33 (10%) типов при CIN I-III, при РШМ I-III стадий у 60% больных обнаружен вирус 16 типа и у 14% – 18 типа. Отмечено статистически значимое различие в частоте инфицирования несколькими типами ВПЧ у больных с CIN I-III (29,8%) и РШМ I-III стадий (8,2%), ($p = 0,003$). Более высокая частота наблюдалась у больных в возрасте до 30 лет (40,7%). При CIN более высокой степени тяжести патологического процесса инфицированность ВПЧ ВКР 16 типа была выше, статистически значимое повышение наблюдалось при переходе умеренных изменений в интраэпителиальный рак шейки матки ($p < 0,05$). Изучение распространённости ВПЧ ВКР различных типов при неопластических процессах является одним из приоритетных направлений клинических исследований для разработки эффективных профилактических программ, а также для создания базы клинических данных с целью ускорения исследований по скринингу ВПЧ-индуцированной патологии шейки матки и персонализированной терапии.

Ключевые слова: вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, рак шейки матки, неопластические процессы в шейке матки, множественная инфекция, моноинфекция, генотип, радиационно загрязнённые территории.

Введение

Рак шейки матки является одной из наиболее часто встречающихся нозологических форм и в мире занимает второе место среди злокачественных новообразований репродуктивной системы у женщин [1, 2]. Согласно статистическим данным [3], в 2016 г. в России было зарегистрировано около 17000 новых случаев РШМ.

Важнейшим фактором канцерогенеза РШМ является инфицирование вирусом папилломы человека высокого канцерогенного риска, который на начальном этапе инициирует развитие, прогрессирование и последующую онкотрансформацию цервикальных интраэпителиальных неоплазий [4-6]. В настоящее время Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) включила лабораторный тест на ВПЧ ВКР в перечень мероприятий для профилактики РШМ [7]. Так как

Мкртчян Л.С.* – вед. научн. сотр., к.м.н.; Каприн А.Д. – ген. директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, акад. РАН, д.м.н., проф.; Иванов С.А. – зам. ген. дир., д.м.н., проф.; Киселева В.И. – вед. научн. сотр., к.м.н.; Минакова Ю.В. – врач-ординатор; Любина Л.В. – вед. научн. сотр., к.м.н.; Безяева Г.П. – научн. сотр.; Панарина Л.В. – научн. сотр.; Замулаева И.А. – зав. отд., д.б.н., проф.; Крикунова Л.И. – зав. отдел., д.м.н., проф. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

*Контакты: 249036, Калужская обл., Обнинск, ул. Королёва, 4. Тел.: +7 (484) 399-32-04; e-mail: liana.mko@gmail.com.

степень онкогенности различных типов вируса не одинакова, информация о генотипе ВПЧ ВКР дает дополнительные возможности для прогноза клинического течения заболевания. Наибольшее клиническое значение имеют следующие типы ВПЧ ВКР: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, которые относятся к различным филогенетическим группам, обладают высокой трансформирующей активностью и ответственны за развитие РШМ в 95% случаев [6, 8]. Около 70% РШМ ассоциированы с 16 и 18 типами ВПЧ ВКР, 20% – с 31, 33, 35, 45, 52 и 58 типами [7, 9, 10]. В европейских странах при раке шейки матки, ассоциированном с ВПЧ ВКР, первые пять ранговых мест по частоте встречаемости занимают следующие типы: 16 (61,6%), 18 (7,0%), 45 (3,6%), 31 (3,3%) и 33 (5,0%) [11]. В азиатских странах наиболее распространёнными являются 16, 18, 52 и 58 типы ВПЧ ВКР [12, 13]. В европейских странах у больных с CIN II-III наиболее часто встречаются 16 (59,9%), 33 (10,5%) и 31 (9,0%) типы ВПЧ ВКР [14, 15]. В России, согласно результатам исследований, у больных с цервикальными неоплазиями чаще, чем в других европейских странах, обнаруживали ВПЧ ВКР 52-го и 58-го типов, что, возможно, связано с географическими особенностями [16].

Изучение особенностей распространения различных типов ВПЧ ВКР при неопластических патологиях шейки матки у больных, проживающих в различных регионах России, в том числе на радиационно загрязнённых территориях, важно для оптимальной организации первичной этиопатогенетической профилактики.

Материал и методы исследований

В отделении лучевых и комбинированных методов лечения гинекологических заболеваний Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России проведено обследование и лечение 465 больных с морфологически верифицированными неопластическими неоплазиями шейки матки. Наибольшее количество больных поступили из Московской, Тульской, Калужской и Брянской областей, в том числе из территорий, радиоактивно загрязнённых в результате аварии на ЧАЭС.

Цервикальная интраэпителиальная неоплазия различной степени тяжести CIN I-III была диагностирована у 262 (56,3%) больных: CIN I – у 32 (12,2%), CIN II – у 83 (31,7%), CIN III – у 147 (56,1%); рак шейки матки I-III стадий – у 203 (43,7%) больных, в том числе I стадии – у 28 (13,8%), II стадии – у 81 (39,9%), III стадии – у 94 (46,3%) женщин.

Для обнаружения ВПЧ ВКР до лечения использовали эпителиальные клетки, взятые с вагинальной поверхности шейки матки и цервикального канала. Для выделения ДНК из клеток использовали комплект реагентов «ДНК-сорб-АМ». Обнаружение ДНК вируса проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с электрофоретической детекцией продуктов амплификации в агарозном геле с использованием тест-системы «АмплиСенс ВПЧ ВКР скрин-EPH». Для генотипирования вируса использовали ПЦР с детекцией флуоресцентного сигнала в режиме реального времени на «Rotor Gene» («Corbett Research», Австралия) с использованием реагентов «АмплиСенс ВПЧ ВКР генотип-FL». Все используемые в работе реактивы были отечественного производства (ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора). Обнаруженный ВПЧ ВКР был представлен полной линейкой тестируемых 14 генотипов: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68.

Статистический анализ результатов исследования проводили с использованием программы Statistica 10.0. Расчёт достоверности различий оценивали с помощью критерия Фишера, Манна-Уитни.

Результаты исследования и обсуждение

По результатам обследования ВПЧ ВКР диагностирован у 347 (74,1%) пациенток, в том числе у 170 (64,9%) – с CIN I-III и 177 (87,2%) – РШМ I-III стадий (рис. 1). Частота встречаемости вируса у больных с CIN оказалась статистически значимо ниже, чем у больных РШМ ($p < 0,0001$ по критерию Фишера).

Средний возраст инфицированных ВПЧ ВКР больных РШМ I-III стадий – $46,8 \pm 11,8$ лет, а больных CIN I-III – $35,5 \pm 9,5$ лет ($p > 0,05$ по критерию Манна-Уитни).

Рис. 1. Частота ВПЧ-инфицирования у больных с неопластической патологией шейки матки.

На рис. 2 представлено распределение типов ВПЧ ВКР, обнаруженных у больных с цервикальными неоплазиями. Результаты обследования показали, что у больных с CIN наиболее часто встречался 16 тип вируса – 101 больная (52%) (рис. 2а). Вирусы 33 и 31 типов обнаружены у 10% (19) и 7% (14) больных соответственно. «Азиатский», 58 тип ВПЧ ВКР, встречался практически так же часто, как 18, 45 и 52 типы – соответственно у 6% (11), 5,2% (10), 5% (9) и 4,1% (8) больных. В целом, вирусы, принадлежащие к филогенетической группе А9 (типы 16, 31, 33, 35, 52, 58), были обнаружены у 158 больных (81,0%). Согласно последним исследованиям, такая высокая встречаемость может быть обусловлена высоким потенциальным риском развития РШМ. Вирусы 16 и 18 генотипов, к которым разработаны вакцины, встречались у 56,9% (111) больных, а с учётом вирусов 31, 33 и 45 генотипов, к которым развивается перекрестный иммунитет, – в 76,4% (149) случаев.

Рис. 2. Распределение генотипов ВПЧ ВКР у больных с CIN I-III (а) и РШМ I-III стадий (б).

У больных РШМ также наиболее часто, в 60% (118) случаев, встречался 16 тип вируса, 18 и 45 типы обнаружены у 14% (27) и у 7% (13) пациентов соответственно (рис. 26). Остальные выявленные генотипы ВПЧ ВКР составили 1/6 от общего числа.

Частота инфицирования больных РШМ наиболее агрессивными высокоонкогенными 16, 18 и 45 типами ВПЧ ВКР была выше, чем у больных CIN соответственно в 1,2; 2,7 и 1,4 раза.

Сведения о частоте встречаемости различных генотипов ВПЧ ВКР, полученные в работе, находятся в соответствии с данными европейских эпидемиологических исследований [14, 15].

На рис. 3 представлено распределение моно- и множественной инфекции у больных с CIN I-III и РШМ I-III стадий в зависимости от степени тяжести и распространённости неопластического процесса. Как следует из представленных данных, инфицирование одним типом ВПЧ ВКР при CIN I-III наблюдалось в 73,0% (124) случаев, при этом доля моноинфекции возрастала с увеличением выраженности изменений шейки матки: от 50,0% при CIN I и до 80% при CIN III ($p < 0,05$ по критерию Фишера).

Рис. 3. Распределение моно- и множественной инфекции у больных с CIN I-III и РШМ I-III стадий при различной степени тяжести и распространённости неопластического процесса.

При РШМ I-III моноинфекция наблюдалась в 88,0% (156) случаев; различий в распределении моно- и множественной инфекции при локальных и местнораспространённых формах заболевания обнаружено не было ($p > 0,05$ по критерию Фишера).

В целом, число больных с множественной инфекцией при CIN статистически значимо было выше, чем больных РШМ, соответственно 27,0% (46) и 12,0% (21) ($p = 0,003$ по критерию Фишера).

Представленные в литературе данные о корреляции между степенью дисплазии и инфицированием одновременно несколькими типами ВПЧ ВКР противоречивы. Наши данные согласуются с исследованиями авторов о сомнительном значении множественной папилломавирусной инфекции в развитии инвазивного РШМ [16].

В табл. 1 и 2 представлено распределение генотипов ВПЧ ВКР в зависимости от возраста больных с CIN I-III и РШМ I-III стадий.

Изучение распространённости различных типов ВПЧ в возрастных группах показало, что у пациенток с CIN I-III вирус 16 типа встречался чаще в возрастной группе 31-40 лет: как моно-

инфекция он обнаружен у 57,1% больных, в составе множественной инфекции – у 100% больных. В группе до 40 лет чаще встречаются наиболее агрессивные ВПЧ 16, 18 и 45 генотипов, суммарно у 76,7%. В группе пациенток с CIN множественная инфекция ВПЧ ВКР встречалась у 40,7% больных в возрасте до 30 лет, с увеличением возраста частота множественного инфицирования снижалась; у пациенток старше 61 года вирус обнаружен только в виде моноинфекции ($p>0,05$ по критерию Фишера). Сходные результаты получены также в исследованиях отечественных авторов, и связаны, по всей видимости, с подтвержденными российскими данными о максимальной частоте ВПЧ-инфицирования (87,1%) после начала сексуальной активности (24-25 лет) и высокой частотой инфицирования несколькими высококанцерогенными типами вируса (60%) [14].

Таблица 1

Распределение генотипов ВПЧ ВКР в зависимости от возраста у больных с CIN I-III

Возраст	Моноинфекция		Множественная инфекция
	генотип	количество	генотип, кол-во
до 30 лет n=59 (34,7%) Моноинфекция – 35 (59,3%) Множеств. инфекция – 24 (40,7%)	16	17 (48,6%)	16, 18, 31 (1)
	18	3 (8,6%)	16, 31 (4)
	31	2 (5,7%)	16, 31, 33 (2)
	33	5 (14,3%)	16, 31, 35 (1)
	35	1 (2,3%)	16, 31, 45 (1)
	39	1 (2,3%)	16, 31, 52 (1)
	52	2 (5,7%)	16, 33 (1)
	58	4 (12,5%)	16, 33, 52 (1)
			16, 35 (1)
			16, 39 (1)
			16, 51, 56 (1)
			16, 52 (1)
			16, 56 (2)
			16, 59 (1)
			18, 35, 59 (1)
от 31 до 40 лет n=70 (41,2%) Моноинфекция – 56 (80,0%) Множеств. инфекция – 14 (20,0%)	16	40 (71,4%)	16, 31 (1)
	31	2 (3,6%)	16, 31, 51 (1)
	33	7 (12,4%)	16, 31, 33 (1)
	39	1 (1,8%)	16, 33 (2)
	45	2 (3,6%)	16, 35 (2)
	58	3 (5,4%)	16, 45, 33, 68 (1)
	68	1 (1,8%)	16, 51 (1)
			16, 18, 58 (1)
			16, 31, 18, 56 (1)
			16, 45 (1)
от 41 до 50 лет n=27 (15,9%) Моноинфекция – 20 (74,1%) Множеств. инфекция – 7 (25,9%)	16	13 (65,0%)	16, 18 (1)
	18	1 (5,0%)	16, 33 (1)
	31	1 (5,0%)	16, 35 (1)
	45	2 (10,0%)	16, 39 (1)
	58	2 (10,0%)	16, 56 (1)
	68	1 (5,0%)	16, 59 (1)
			35, 52 (1)
от 51 до 60 лет, n=9 (5,3%) Моноинфекция – 8 (88,9%) Множеств. инф. – 1 (11,1%)	16	7 (87,5%)	16, 66 (1)
	31	1 (12,5%)	
61 и более лет, n=5 (2,9%) Моноинфекция – 5 (100,0%) Множеств. инфекция – 0	16	2 (40,0%)	
	33	3 (60,0%)	

Таблица 2

Распределение генотипов ВПЧ ВКР в зависимости от возраста у больных РШМ I-III стадий

Возраст	Моноинфекция		Множественная инфекция
	генотип	количество	генотип, кол-во
до 30 лет, n=12 (6,8%) Моноинфекция – 10 (83,3%) Множеств. инф. – 2 (16,7)	16	7 (70,0%)	16, 56 (1)
	18	2 (20,0%)	16, 35, 66 (1)
	31	1 (10,0%)	
от 31 до 40 лет n=43 (24,3%) Моноинфекция – 39 (90,7%) Множеств. инф. – 4 (9,3%)	16	23 (58,9%)	16, 31 (1)
	18	9 (23,1%)	16, 59 (1)
	35	2 (5,1%)	16, 56 (1)
	31	1 (2,6%)	
	45	4 (10,3%)	16, 18 (1)
от 41 до 50 лет n=53 (29,9%) Моноинфекция – 48 (90,6%) Множеств. инф. – 5 (9,4%)	16	35 (72,9%)	16, 45, 59 (1)
	18	7 (14,5%)	16, 45 (1)
	39	1 (2,1%)	16, 39 (1)
	45	3 (6,3%)	16, 39, 56 (1)
	58	1 (2,1%)	16, 52 (1)
	59	1 (2,1%)	
от 51 до 60 лет n=48 (27,1%) Моноинфекция – 42 (87,5%) Множеств. инф. – 6 (12,5%)	16	27 (64,2%)	16, 58 (1)
	18	5 (11,8%)	16, 33, 45 (1)
	31	2 (4,8%)	16, 35 (1)
	33	4 (9,6%)	16, 31, 68 (1)
	39	1 (2,4%)	16, 31 (1)
	45	2 (4,8%)	31, 51 (1)
	52	1 (2,4%)	
61 и более лет n=21 (11,9%) Моноинфекция – 17 (81,0%) Множеств. инф. – 4 (19,0%)	16	11 (64,7%)	16, 31, 56 (1)
	18	3 (17,6%)	16, 45 (1)
	33	1 (5,9%)	16, 56 (1)
	35	1 (5,9%)	39, 45 (1)
	39	1 (5,9%)	

У больных РШМ I-III стадий преобладание ВПЧ ВКР 16 типа отмечено в более старшем возрасте – 41-50 лет: как моноинфекция он обнаружен у 72,9% больных, а в составе множественной инфекции – у 100% пациенток. ВПЧ ВКР 18 типа встречался во всех возрастных периодах, однако чаще встречался у пациенток 31-40 лет (23,1%). Остальные генотипы ВПЧ ВКР встречались в единичных случаях и распределены по возрастным группам примерно равномерно. В группе больных РШМ I-III стадий наиболее низкий уровень одновременного инфицирования несколькими типами ВПЧ ВКР (множественная инфекция) наблюдался у 9,3% больных в возрасте от 31 до 40 лет ($p>0,05$ по критерию Фишера), наиболее высокий уровень встречался у больных старше 61 года – 19,0%.

Проведён анализ распределения типов ВПЧ ВКР у больных с CIN I-III и РШМ I-III стадий в зависимости от степени тяжести и распространённости неопластического процесса (табл. 3).

Следует отметить, что при CIN более высокая частота обнаружения вируса 16 типа, как при моно-, так и при полиинфицировании, отмечена среди больных с высокой степенью тяжести патологического процесса, статистически значимое возрастание наблюдали при трансформации умеренных диспластических изменений (CIN II) в интраэпителиальный рак шейки матки (CIS, CIN III) ($p<0,05$ по критерию Фишера). Среди больных с более тяжёлой степенью диспластических изменений в шейке матки ($p>0,05$ по критерию Фишера) число инфицированных ВПЧ ВКР 18 типа было ниже, чем в группах с более низкой степенью тяжести патологического процесса.

Таблица 3

Распределение генотипов ВПЧ ВКР у больных с CIN I-III и РШМ I-III стадий в зависимости от степени тяжести и распространённости неопластического процесса

	Моноинфекция, генотип									
	16	18	33	58	68	31	39	52	45	35
CIN I Моноинфекция – 7 (50,0%) Множеств. инф. – 7 (50,0%)	3 (42,8%)	1 (14,3%)	1 (14,3%)	1 (14,3%)	1 (14,3%)	-	-	-	-	-
CIN II Моноинфекция – 44 (67,7%) Множеств. инф. – 21 (32,3%)	23 (52,3%)	2 (4,5%)	6 (13,6%)	4 (9,0%)	1 (2,6%)	4 (9,0%)	2 (4,5%)	2 (4,5%)	-	-
CIN III (CIS) Моноинфекция – 73 (80,2%) Множеств. инф. – 18 (19,8%)	53 (72,6%)	1 (1,4%)	8 (10,9%)	4 (5,5%)	-	2 (2,7%)	-	-	4 (5,5%)	-
РШМ I ст. Моноинфекция – 24 (92,3%) Множеств. инф. – 2 (7,7%)	20 (83,3%)	2 (8,3%)	-	-	-	-	1 (4,2%)	-	-	1 (4,2%)
РШМ II ст. Моноинфекция – 66 (88,0%) Множеств. инф. – 9 (12,0%)	37 (56,1%)	13 (19,7%)	4 (6,1%)	1 (1,5%)	-	3 (4,5%)	1 (1,5%)	1 (1,5%)	5 (7,6%)	1 (1,5%)
РШМ III ст. Моноинфекция – 66 (86,8%) Множеств. инф. – 10 (13,2%)	46 (69,7%)	11 (16,7%)	1 (1,5%)	-	-	1 (1,5%)	-	-	-	-

В группе больных раком шейки матки вирус 16 типа, как моноинфекция, чаще встречался при локальных формах заболевания (I стадии – 83,3%; II стадии – 56,1%; III стадии – 69,7%), в то время, как вирус 18 типа наиболее часто диагностировали у больных местнораспространённым РШМ (I стадии – 8,3%; II стадии – 19,7%; III стадии – 16,7%) ($p > 0,05$ по критерию Фишера).

Заключение

В результате проведённого исследования выявлен достаточно высокий уровень инфицированности ВПЧ ВКР больных с неопластическими патологиями шейки матки. При CIN I-III частота инфицирования ВПЧ 16 и 33 генотипов была выше, чем другими типами, при РШМ I-III стадий частота инфицирования вирусами 16 и 18 генотипов была более высокой. Высокая суммарная частота встречаемости у больных с CIN типов вируса, к которым разработаны вакцины, а также инфицирование значительной доли молодых женщин несколькими типами ВПЧ, в том числе наиболее агрессивными 16, 18 и 45, являются основанием для активного внедрения скрининговых программ с включением в них ВПЧ-тестирования для раннего выявления и профилактики инфицирования вирусом папилломы человека высокого канцерогенного риска.

Литература

1. **Лялина Л.В., Носков Ф.С., Жебрун А.Б., Нарвская О.В.** Организация и проведение скрининга на наличие онкогенных вирусов папилломы человека в целях профилактики злокачественных новообразований органов репродуктивной системы: Методические рекомендации. СПб., 2005. 28 с.
2. **Прилепская В.Н.** Патология шейки матки и генитальные инфекции. М.: МЕД пресс-информ, 2008. 384 с.
3. **Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В.** Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 236 с.
4. **Waxman A.G.** Cervical cancer screening in the early postvaccine era //Obstet. Gynecol. Clin. N. Am. 2008. V. 35, N 4. P. 537-548.
5. **Bosch X., Lorincz A., Munoz N., Meijer C.J., Shah K.V.** The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer //J. Clin. Pathol. 2002. V. 55, N 4. P. 244-265.
6. **Munoz N., Bosch F.X., de Sanjose S., Herrero R., Castellsagué X., Shah K.V., Snijders P.J., Meijer C.J.; International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group.** Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer //N. Engl. J. Med. 2003. V. 348, N 6. P. 518-527.
7. **Bruni L., Barrionuevo-Rosas L., Albero G., Serrano B., Mena M., Gómez D., Muñoz J., Bosch F.X., de Sanjosé S.** WHO/ICO Information Centre on HPV and Cancer. Russian Federation: Human Papillomavirus and Related Cancers, Fact Sheet 2017 (October 7, 2016). 334 p.
8. **Нарвская О.В.** Вирус папилломы человека. Эпидемиология, лабораторная диагностика и профилактика папилломавирусной инфекции //Инфекция и иммунитет. 2011. Т. 1, № 1. С. 15-22.
9. **Мкртчян Л.С., Крикунова Л.И., Киселева В.И., Замулаева И.А.** Особенности папилломавирусной инфекции при интраэпителиальных неоплазиях шейки матки //Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2014. Т. 2, № 2. С. 84-85.
10. **Киселева В.И., Мкртчян Л.С., Любина Л.В., Безяева Г.П., Панарина Л.В., Замулаева И.А., Крикунова Л.И.** Этиологическая структура цервикальных интраэпителиальных неоплазий и инвазивного рака шейки матки пациентов медицинского центра г. Обнинска Калужской области: сборник трудов IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика 2017». М., 2017. С. 111-113.
11. **Bosch F.X., Castellsague X., de Sanjose S.** HPV and cervical cancer: screening or vaccination? //Br. J. Cancer. 2008. V. 98, N 1. P. 15-21.
12. **Chan P.K., Lam C.W., Cheung T.H., Li W.W., Lo K.W., Chan M.Y., Cheung J.L., Cheng A.F.** Association of human papillomavirus type 58 variant with the risk of cervical cancer //J. Natl. Cancer Inst. 2002. V. 94, N 16. P. 1249-1253.
13. **Ding T., Wang X., Ye F., Cheng X., Ma D., Lu W., Xie X.** Distribution of human papillomavirus 58 and 52 E6/E7 variants in cervical neoplasia in Chinese women //Gynecol. Oncol. 2010. V. 119, N 5. P. 436-443.
14. **Шипулина О.Ю.** Эпидемиологические особенности и меры профилактики онкогинекологической патологии папилломавирусной этиологии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2013. 24 с.
15. **Tjalma W.A., Fiander A., Reich O., Powell N., Nowakowski A.M., Kirschner B., Koiss R., O'Leary J., Joura E.A., Rosenlund M., Colau B., Schledermann D., Kuk K., Damaskou V., Repanti M., Vladareanu R., Kolomiets L., Savicheva A., Shipitsyna E., Ordi J., Molijn A., Quint W., Raillard A., Rosillon D., De Souza S.C., Jenkins D., Holl K.; HERACLES/SCALE Study Group.** Differences in human papillomavirus type distribution in high-grade cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer in Europe //Int. J. Cancer. 2013. V. 132, N 4. P. 854-867.
16. **Роговская С.И., Михеева И.В., Шипулина О.Ю., Минкина Г.Н., Подзолкова Н.М., Радзинский В.Е., Шипулин Г.А.** Распространённость папилломавирусной инфекции в России //Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2012. № 1 (62). P. 25-33.

Prevalence of high-risk carcinogenic human papillomavirus types in women with proved neoplastic lesions in the cervix

Mkrtchian L.S., Kaprin A.D.¹, Ivanov S.A.¹, Kiseleva V.I., Minakova J.V., Lyubina L.V., Bezyaeva G.P., Panarina L.V., Zamulaeva I.A., Krikunova L.I.

A. Tsyb MRRC, Obninsk;
¹ NMRC of Radiology, Obninsk

There is solid evidence obtained from epidemiological studies of the etiological role of high-risk carcinogenic human papillomavirus (HPV) in the development of cervical intraepithelial neoplasia (CIN), which in 5-15% of cases ends with invasive cervical cancer (CC). The aim of the study was to determine the prevalence of different types of high risk papillomavirus among women with proved cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer in relation to their age, disease severity and lesion site. Women (465) with morphologically proved CIN I-III (262 patients) and cervical cancer I-III stages (203 patients) were included in the study. A sufficiently high level of HPV was detected among the patients (CIN I-III 64.9%, cervical cancer I-III 87.2%, $p < 0.0001$) with prevalence of 16 (52%) and 33 (10%) genotypes – with CIN I-III, 16 (60%) and 18 (14%) genotypes – with cervical cancer I-III. A statistically significant prevalence of HPV infection with several genotypes was observed in patients with CIN I-III in comparison with cervical cancer of stages I-III, respectively, in 29.9% and 8.2% of cases ($p = 0.003$), with the highest occurrence at the age of 30 years (40.7%). The proportion of infection with HPV type 16 in patients with CIN I-III increased with increasing severity of the pathological process, acquiring a statistically significant character in the transition of moderate changes to intraepithelial cancer of the cervix ($p < 0.05$).

Key words: human papilloma virus of high carcinogenic risk, cervical intraepithelial neoplasia, cervical cancer, neoplastic processes of the cervix, multiple infection, monoinfection, genotype, radiation contaminated territories.

References

1. **Ljalina L.V., Noskov F.S., Zhebrun A.B., Narvskaja O.V.** Organizacija i provedenie skringa na nalichie onkogennyh virusov papillomy cheloveka v celjah profilaktiki zlokachestvennyh novoobrazovanij organov reproduktivnoj sistemy: Metodicheskie rekomendacii [Organization and conduct of screening for oncogenic human papillomaviruses in order to prevent malignant neoplasms of the reproductive system: Methodological recommendations]. St. Petersburg, 2005. 28 p.
2. **Prilepskaja V.N.** Patologija shejki matki i genital'nye infekcii. [Cervical pathology and genital infections]. Moscow, MED press-inform, 2008. 384 p.
3. **Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V.** Sostojanie onkologicheskoy pomoshhi naseleniju Rossii v 2016 godu [The state of oncological health care for the population of Russia in 2016]. Moscow, P. Herzen MNIIOI, 2017. 236 p.
4. **Waxman A.G.** Cervical cancer screening in the early postvaccine era. *Obstet. Gynecol. Clin. N. Am.*, 2008, vol. 35, no. 4, pp. 537-548.
5. **Bosch X., Lorincz A., Munoz N., Meijer C.J., Shah K.V.** The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J. Clin. Pathol.*, 2002, vol. 55, no. 4, pp. 244-265.
6. **Munoz N., Bosch F.X., de Sanjose S., Herrero R., Castellsagué X., Shah K.V., Snijders P.J., Meijer C.J.; International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group.** Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2003, vol. 348, no. 6, pp. 518-527.

Mkrtchyan L.S.* – Lead. Researcher, C. Sc., Med.; **Kaprin A.D.** – General Director of NMRRRC, Academician of RAS, MD, Prof.; **Ivanov S.A.** – Deputy General Director, MD, Prof.; **Kiseleva V.I.** – Lead. Researcher, C. Sc., Med.; **Minakova J.V.** – Doctor; **Lyubina L.V.** – Lead. Researcher, C. Sc., Med.; **Bezyaeva G.P.** – Researcher; **Panarina L.V.** – Researcher; **Zamulaeva I.A.** – Head of the Dep., D. Sc., Biol., Prof.; **Krikunova L.I.** – Head of Dep., MD, Prof. A. Tsyb MRRC.

*Contacts: 4 Korolev str., Obninsk, Kaluga region, Russia, 249036. Tel.: +7 (484) 399-32-04; e-mail: liana.mko@gmail.com.

7. **Bruni L., Barrionuevo-Rosas L., Albero G., Serrano B., Mena M., Gómez D., Muñoz J., Bosch F.X., de Sanjosé S.** WHO/ICO Information Centre on HPV and Cancer. Russian Federation: Human Papillomavirus and Related Cancers, Fact Sheet 2017 (October 7, 2016). 334 p.
8. **Narvskaja O.V.** Virus papillomy cheloveka. Jependemiologija, laboratornaja diagnostika i profilaktika papillomavirusnoj infekcii. Infekcija i immunitet [Human papillomavirus. Epidemiology, laboratory diagnostics and prevention of papillomavirus infection]. *Infektsiya i immunitet – Infection and Immunity*, 2011, vol. 1, no. 1, pp. 15-22.
9. **Mkrтчjan L.S., Krikunova L.I., Kiseleva V.I., Zamulaeva I.A.** Osobennosti papillomavirusnoj infekcii pri intrajepitelial'nyh neoplazijah shejki matki [Peculiarities of papillomavirus infection in intraepithelial neoplasia of the cervix]. *Zhurnal imeni P.A. Gertsena – P.A. Herzen Journal of Oncology*, 2014, vol. 2, no. 2, pp. 84-85.
10. **Kiseleva V.I., Mkrтчjan L.S., Ljubina L.V., Bezjaeva G.P., Panarina L.V., Zamulaeva I.A., Krikunova L.I.** Jetiologicheskaja struktura cervikal'nyh intrajepitelial'nyh neoplaziji invazivnogo raka shejki matki pacien-tov medicinskogo centra g. Obninska Kaluzhskoj oblasti: sbornik sbornik trudov IX Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii s mezhdunarodnym uchastiem “Molekuljarnaja diagnostika 2017” [Etiological struc-ture of cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer in the Obninsk medical center in the Kaluga region: collection of works of the IX All-Russian Scientific and Practical Conference with international participation “Molecular diagnostics 2017”]. Moscow, 2017, pp. 111-113.
11. **Bosch F.X., Castellsague X., de Sanjose S.** HPV and cervical cancer: screening or vaccination? *Br. J. Cancer*, 2008, vol. 98, no. 1, pp. 15-21.
12. **Chan P.K., Lam C.W., Cheung T.H., Li W.W., Lo K.W., Chan M.Y., Cheung J.L., Cheng A.F.** Association of human papillomavirus type 58 variant with the risk of cervical cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2002, vol. 94, no. 16, pp. 1249-1253.
13. **Ding T., Wang X., Ye F., Cheng X., Ma D., Lu W., Xie X.** Distribution of human papillomavirus 58 and 52 E6/E7 variants in cervical neoplasia in Chinese women. *Gynecol. Oncol.*, 2010, vol. 119, no. 5, pp. 436-443.
14. **Shipulina O.Ju.** Jependemiologicheskie osobennosti i mery profilaktiki onkoginekologicheskoy patologii papil-lomavirusnoj jetiologii. Avtoreferat diss. kand. med. nauk [Epidemiological features and measures of prophylaxis of oncogynecologic pathology of papillomavirus etiology. C. med. sci. synopsis]. Moscow, 2013. 24 p.
15. **Tjalma W.A.** Differences in human papillomavirus type distribution in high-grade cervical intraepithelial neo-plasia and invasive cervical cancer in Europe. *Int. J. Cancer*, 2013, vol. 132, no. 4, pp. 854-67.
16. **Rogovskaja S.I., Miheeva I.V., Shipulina O.Ju., Minkina G.N., Podzolkova N.M., Radzinskij V.E., Shipulin G.A.** Rasprostranennost' papillomavirusnoj infekcii v Rossii [HPV prevalence in Russia]. *Jependemi-ologija i vakcinoprofilaktika – Epidemiology and Vaccine Prevention*, 2012, no. 1 (62), pp. 25-33.