

ке полинозов: инструкция по применению / С. В. Федорович [и др.] / М-во здравоохранения, ГУ «РНПЦ гигиены»; рег. № 215–1205. — Мн., 2005. — 3 с.

38. Федорович, С. В. Дерматологические синдромы пищевой аллергии / С. В. Федорович [и др.] // Здоровье и окружающая среда: Сб. научн. тр. Вып 6 /

ГУ «Республиканский научно-практический центр гигиены». Гл. ред С. М. Соколов. — Мн. : Друк-С, 2006. — С. 466–471.

39. Федорович, С. В. Аллергия — болезнь столетия / С. В. Федорович [и др.] // Беларуская думка. — 2006. — № 5. — С. 177–184.

Поступила 25.11.2006

УДК 618.146-006.52-007.12(476)

ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ И РАК ШЕЙКИ МАТКИ

В. Н. Беляковский, Е. В. Воропаев

Гомельский государственный медицинский университет

Представлены результаты обследования 210 женщин с дисплазией и раком шейки матки. Изучена частота различных типов папилломавирусов в зависимости от тяжести патологии. Для диагностики применялся молекулярно-биологический метод полимеразной цепной реакции с использованием мультипраймерной технологии. Проведен анализ частоты вирусов папилломы человека высокого и среднего канцерогенного риска у женщин с поражением эпителия шейки матки легкой, высокой степени, плоскоклеточным раком шейки матки.

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция, дисплазия шейки матки, рак шейки матки, ПЦР.

HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTION AND CERVICAL CANCER

V. N. Belyakouski, E. V. Voropaev

Gomel State Medical University

The present paper represents examination results of 210 women with dysplasia and cervical carcinoma. The rate of various papilloma viruses depending on severity of pathology is shown. For the diagnostics, the molecular-biological method of PCR with the use of multi-primer technology was applied. The paper analyses the incidence of human papilloma viruses of high and average cancerogenic risk in women with affected cervical epithelium of light and high degree, squamous cell cervical carcinoma.

Key words: papilloma-viral infection, dysplasia, cervical carcinoma.

Введение

Международное агентство по исследованию рака (МАИР, 1996 г.) официально объявило вирус папилломы человека (ВПЧ)-16 и ВПЧ-18 типа канцерогенными факторами, а ВПЧ 31, 33 и 35 типов — возможными канцерогенами [1, 8]. Опухолевые заболевания и проявления папилломавирусной инфекции (ПВИ) аногенитальной области относится к числу болезней, передаваемых преимущественно половым путем [5, 6].

В настоящее время известно около 100 типов вирусов папилломы человека, 70 из которых идентифицированы [2]. 30 из них обладают избирательностью к аногени-

тальному тракту [5, 14]. По степени онкогенности в настоящий период ВПЧ подразделяются на 3 категории: ВПЧ 16, 18, 45, 56 типов относятся к категории высокого канцерогенного риска (ВКР); 30, 31, 33, 35, 39, 51, 52, 58, 59, 66 — среднего (СКР); ВПЧ 6, 11, 42, 43, 44, 53, 54, 55 типов — низкого риска [1, 14, 15].

Форма персистенции вируса в клетке играет главную роль в прогрессии заболевания. Генетический материал ВПЧ в клетке может существовать в свободной (эписомальной) и в интегрированной (в составе генома клетки) форме. Женщины с иннапарантной инфекцией ВПЧ (когда вирусная ДНК находится в

эписомальной форме) могут являться носителями вируса, а их партнеры могут инфицироваться при половых контактах [4].

Обследование молекулярно-биологическим методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) позволяет не только выделять ДНК из обследуемого материала, но и определять генотип ВПЧ [2, 7].

Определение основного этиопатогенетического фактора риска ПВИ позволяет формировать группы женщин с клиническими, субклиническими проявлениями ПВИ и проводить профилактические мероприятия для выведения ВПЧ из организма женщины [3, 9, 10, 14].

Проведение вирусологических исследований в настоящий период становится перспективным в связи с разработкой вакцины против папилломавирусов. Определение наиболее часто встречаемых генотипов ВПЧ в регионе позволит подбирать вакцину целевого назначения, зависящую от эпидемиологической обстановки [10, 12]. Исследования последних лет показали, что вакцинация эффективна лишь у здоровых пациентов и предупреждает инфицирование теми гнотитипами ВПЧ, которые включены в вакцину. У инфицированных людей вакцина эффекта не дает [13, 15].

Представленные данные показывают, что вирусологическое обследование будет основным компонентом в профилактике рака шейки матки, а изучение вирусологического статуса, основанного на широком применении мультипраймерной технологии ПЦР, позволит разрабатывать конкретные программы элиминации ВПЧ из организма и адаптированные к региону вакцины против папилломавирусов.

Цель исследования — изучить частоту ВПЧ ВКР и СКР у женщин с патологией шейки матки различной степени тяжести.

Материалы и методы исследования

Обследовано 218 женщин с различной патологией шейки матки: койлоцитозом многослойного плоского эпителия, койлоцитарной дисплазией I–III степени, внутриэпителиальным и инвазивным раком шейки матки.

Для генотипирования ВПЧ использовались различные варианты полимеразной цепной реакции (ПЦР). ПЦР выполнялась в вирусологической лаборатории Гомельского областного клинического центра эпидемиологии и общественного здоровья и в ЦНИЛ Гомельского государственного медицинского университета.

Для выявления и дифференциации ДНК ВПЧ использовались: тест-система «АмплиСенс ВПЧ ВКР-генотип» Московского НИИ эпидемиологии для выявления и дифференцировки ДНК вирусов папилломы человека высокого (16, 18, 45, 56) и среднего канцерогенного риска: 31, 33, 35, 39, 52, 58, 59, 66 типов, а также 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 β -глобинового гена). При использовании набора «АмплиСенс ВПЧ ВКР-генотип» исследования проводили в классическом варианте ПЦР, с учетом результатов методом электрофореза, а при использовании набора АмплиСенс® FRT ВПЧ ВКР генотип RG4x исследования проводили на 4-канальном Real-Time PCR амплификаторе RotorGene 3000 Corbett Research (Австралия).

Выделение ДНК проводили стандартно сорбционным методом [11].

В качестве исходного материала были использованы цервикальные мазки, которые вносились в пробирки, содержащие 1 мл физиологического раствора.

Полученные данные обработаны методом вариационной статистики на ПЭВМ IBM (пакет прикладных программ в MS Excel 200, «Статистика 6,0»). Для сравнительного анализа частоты наличия признака в разных группах использовали метод определения критерия χ^2 -квадрат с поправкой Йетса.

Результаты и обсуждение

Из 218 женщин 200 (91,7±1,9%) были в возрасте до 59 лет, 18 (8,3%) — старше 60 лет. У 210 (91,7±1,9%) были диагностированы ВПЧ ВКР и СКР, причем у 85 больных раком ВПЧ диагностированы 100%. Из 133 женщин с дисплазией шейки матки, лейкоплакией и койлоцитозом ВПЧ обнаружен у 125 (93,9±2,1%).

Из 210 женщин ВПЧ ВКР диагностированы у 165, что составило 78,5±2,8%, ВПЧ СКР диагностированы у 128 (61±3,4%) женщин, различия статистически значимы ($P = 0,00013$).

С целью изучения особенностей вирусносительства мы исследовали частоту встречаемости различных типов ВПЧ у женщин с патологией шейки матки, результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

Частота ВПЧ ВКР и СКР у больных с патологией шейки матки (n-210)

Тип ВПЧ	Количество пациентов	
	Абс. число	P±m, %
ДНК ВПЧ 16 типа	136	64,7±3,3
ДНК ВПЧ 18 типа	25	11,9±2,2
ДНК ВПЧ 45 типа	20	9,5±2,0
ДНК ВПЧ 56 типа	23	10,9±2,1
ДНК ВПЧ 31 типа	20	9,5±2,0
ДНК ВПЧ 33 типа	25	11,9±2,2
ДНК ВПЧ 35 типа	28	13,3±2,3
ДНК ВПЧ 39 типа	9	4,3±1,4
ДНК ВПЧ 52 типа	28	13,3±2,3
ДНК ВПЧ 58 типа	36	18,1±2,6
ДНК ВПЧ 59 типа	8	3,8±1,3
ДНК ВПЧ 66 типа	8	3,8±1,3

Как следует из таблицы 1, наиболее часто встречается ВПЧ ВКР 16 типа — 64,7±3,3% (P<0,05). Обращает на себя внимание, что среди остальных 11 типов выделяется ВПЧ 58 типа и встречается чаще, чем ВПЧ ВКР 45 типа и ВПЧ СКР 31, 39, 59, 66 типа (P<0,05), в сравнении с остальными ВПЧ различия статистически недостоверны (P>0,05).

У 66 (31,4±3,2%) больных был инвазивный рак I–III стадии, у 19 (9,1±1,9%) — внутриэпителиальный рак, у остальных 125 (59,5±3,4%) больных диагностирована дисплазия шейки матки I–III степени, лейкоплакия и койлоцитоз.

Для изучения особенностей носительства ВПЧ при различной патологии шейки матки мы распределили всех больных на группы согласно системе Бетезды (Bethesda system): 1 группа — поражения эпителия легкой степени (LSIL), в которую вошли женщины с койлоцитозом, лейкоплакией и дисплазией I степени; 2 группа — поражения эпителия высокой степени (HSIL) — женщины с дисплазией II–III степени и внутриэпителиальным раком шейки матки; 3 группа — женщины с плоскоклеточным раком [14].

В 1 группу вошли 49 (23,4±2,9%), во 2 — 95 (45,2±3,4%), в третью — 66 (31,4±3,2%) женщин (табл. 2).

Таблица 2

Распределение больных в зависимости от носительства ВПЧ и тяжести патологии шейки матки (n-210)

Носительство ВПЧ	Количество пациенток в группах					
	LSIL n-49		HSIL n-95		Cr n-66	
	Абс.ч.	P±m, %	Абс.ч.	P±m, %	Абс.ч.	P±m, %
Наличие ВПЧ ВКР	29	59,2±7,0	73	76,8±4,3	63	95,4±2,6
Ассоциации ВПЧ только ВКР	3	6,1±3,4	5	5,2±2,9	11	16,6±4,6
Наличие только монотипа ВПЧ ВКР	16	32,6±6,7	35	36,8±4,9	16	24,2±5,3
Ассоциации ВПЧ ВКР и СКР	13	26,5±6,3	34	35,8±4,9	36	54,5±6,1
Наличие ВПЧ только СКР	20	40,5±7,0	22	23,2±4,3	3	4,5±2,5
Ассоциации ВПЧ только СКР	1	2,0±2,0	4	4,2±2,0	2	3,0±2,1
Наличие только монотипа ВПЧ СКР	19	38,8±6,9	18	18,9±4,0	1	1,5±1,5

Из таблицы 2 следует, что у больных раком и поражением эпителия высокого риска чаще встречаются ВПЧ ВКР, ассоциации ВПЧ ВКР и ВПЧ СКР и реже диагностируются только ВПЧ СКР и их ассоциации.

Соотношение количества пациенток с различным носительством ВПЧ в группах с патологией шейки матки и данные статистически значимых различий представлены в таблице 3.

Таблица 3

Частота ВПЧ различных типов у женщин с поражением эпителия легкой, высокой степени и раком шейки матки (n-210)

Носительство ВПЧ	Соотношение частоты ВПЧ носительства					
	P±m, %			P соотношения		
	LSIL, n-49	HSIL, n-95	Cr, n-66	HSIL к LSIL	Cr к LSIL	Cr к HSIL
Наличие ВПЧ ВКР	59,2±7,0	76,8±4,3	95,4±2,6	0,0001	<0,001	0,0013
Ассоциации ВПЧ только ВКР	6,1±3,4	5,2±2,9	16,6±4,6	0,831	0,085	0,017
Наличие только монотипа ВПЧ ВКР	32,6±6,7	36,8±4,9	24,2±5,3	0,618	0,319	0,090
Ассоциации ВПЧ ВКР и СКР	26,5±6,3	35,8±4,9	54,5±6,1	0,26	0,0026	0,018
Наличие ВПЧ только СКР	40,5±7,0	23,2±4,3	4,5±2,5	0,027	<0,001	0,0013
Ассоциации ВПЧ только СКР	2,0±2,0	4,2±2,0	3,0±2,1	0,500	0,74	0,697
Наличие только монотипа ВПЧ СКР	38,8±6,9	18,9±4,0	1,5±1,5	0,009	<0,001	<0,001

Данные, представленные в таблице 3, показывают, что наиболее значимо ($p = 0,0013$) ВПЧ ВКР преобладают у больных раком шейки матки и с поражением эпителия высокой степени, а ВПЧ СКР — у женщин с поражением эпителия легкой степени. Особенностью является то, что тяжести поражения эпителия и раку шейки матки соответствует увеличение ассоциативного носительства ВПЧ ВКР и СКР. Этот факт указывает на необходимость выявления ВПЧ как ВКР, так и СКР. Персистенция ВПЧ в эпителии шейки матки любого монотипа ВПЧ является неблагоприятным фактором для развития рака шейки матки. Присоединение ВПЧ СКР к ВПЧ ВКР или наоборот может способствовать злокачествен-

ной трансформации в эпителии. Монотипы ВПЧ СКР достоверно чаще диагностируются у женщин с поражениями легкой и высокой степени, чем у больных инвазивным раком шейки матки ($P < 0,001$). Монотипы ВПЧ ВКР чаще встречаются в группе женщин с поражением эпителия низкой и высокой степени, но различия не достоверны ($p > 0,05$).

Для нас представляло интерес изучение частоты встречаемости ВПЧ каждого отдельного типа ВКР и СКР у больных в группах с поражением эпителия низкой, высокой степени и инвазивным раком шейки матки. ВПЧ ВКР 16, 18, 56 типов и СКР 52 и 58 типов чаще встречается в группе с HSIL и инвазивным раком шейки матки (табл. 4).

Таблица 4

Частота ВПЧ ВКР и СКР (n-210)

Тип ВПЧ	Количество пациенток в группах					
	LSIL, n-49		HSIL, n-95		Cr, n-66	
	Абс.ч.	P±m, %	Абс.ч.	P±m, %	Абс.ч.	P±m, %
16	21	42,8±7,1	55	57,9±5,1	60	90,9±3,5
18	3	6,1±3,4	9	9,5±3,0	13	19,7±4,9
45	7	14,3±5,0	8	8,4±2,8	5	7,6±3,2
56	1	2,0±2,0	11	11,6±3,3	11	16,7±4,6
31	5	10,2±4,3	10	10,5±3,1	5	7,5±3,2
33	4	8,1±3,9	14	14,7±3,6	7	10,6±3,8
35	12	24,5±6,1	13	13,7±3,5	3	4,5±2,5
39	4	8,1±3,9	5	5,2±2,9	0	
52	4	8,1±3,9	8	8,4±2,8	16	24,2±5,3
58	6	12,2±4,7	9	9,5±3,0	21	31,8±5,7
59	2	4,0±2,8	6	6,3±2,5	0	
66	3	6,1±3,4	5	5,2±2,3	0	

Из таблицы 4 видно, что чаще у больных раком шейки матки диагностируется ВПЧ ВКР 16 типа.

В таблице 5 представлено соотношение частоты встречаемых типов ВПЧ в разных группах и статистическая значимость различий.

Таблица 5

Соотношение частоты типов ВПЧ (n-210)

Тип ВПЧ	Соотношение частоты типов ВПЧ ВКР и СКР					
	P±m, %			P соотношения		
	LSIL, n-49	HSIL, n-95	Сг, n-66	HSIL к LSIL	Сг к LSIL	Сг к HSIL
16	42,8±7,1	57,9±5,1	90,9±3,5	0,0507	<0,001	<0,001
18	6,1±3,4	9,5±3,0	19,7±4,9	0,490	0,037	0,063
45	14,3±5,0	8,4±2,8	7,6±3,2	0,275	0,244	0,846
56	2,0±2,0	11,6±3,3	16,7±4,6	0,049	0,011	0,355
31	10,2±4,3	10,5±3,1	7,5±3,2	0,95	0,62	0,52
33	8,1±3,9	14,7±3,6	10,6±3,8	0,258	0,659	0,44
35	24,5±6,1	13,7±3,5	4,5±2,5	0,104	0,0016	0,056
39	8,1±3,9	5,2±2,9	0	0,495	0,181	0,058
52	8,1±3,9	8,4±2,8	24,2±5,3	0,95	0,024	0,005
58	12,2±4,7	9,5±3,0	31,8±5,7	0,60	0,014	0,00034
59	4,0±2,8	6,3±2,5	0	0,579	0,097	0,037
66	6,1±3,4	5,2±2,3	0	0,831	0,041	0,058

Из таблицы 5 следует, что в группе больных инвазивным раком шейки матки ВПЧ 58 типа чаще встречается, чем ВПЧ ВКР 45 и 56 типов ($P = 0,00046$ и $0,042$), чаще, чем ВПЧ ВКР 18 типа ($P = 0,11$) и лишь уступает ВПЧ ВКР 16 типа. ВПЧ СКР 52 типа также чаще встречался, чем ВПЧ ВКР 45 типа ($P = 0,008$), ВПЧ СКР 31, 33, 35, 39, 59 и 66 типов. При анализе носительства ВПЧ нами был выявлен факт наличия ВПЧ 58 типа у 2 больных инвазивным раком шейки матки II стадии: у 1 — в ассоциации с ВПЧ 35 типа, у 1 — монотип.

Несмотря на то, что ВПЧ 58 типа относится к группе среднего канцерогенного риска, нами отмечен факт поведения ВПЧ 58 типа как ВПЧ высокого канцерогенного риска, о чем свидетельствует высокая частота его диагностики при инвазивном раке шейки матки.

Выводы:

— у женщин с ВПЧ ассоциированной патологией шейки матки ВПЧ ВКР диагностированы у $78,5 \pm 2,8\%$, причем наиболее часто у больных раком шейки матки — $95,4 \pm 2,6\%$. Среди ВПЧ ВКР наиболее часто встречается ВПЧ 16 типа — $64,7 \pm 3,3\%$;

— среди ВПЧ СКР выделяется ВПЧ 58 типа, встречаясь чаще как в общей группе ($18,1 \pm 2,6\%$), так и у больных инвазивным раком шейки матки ($31,8 \pm 5,7\%$), причем различия частоты встречаемости ВПЧ 58 типа у больных инвазивным раком шейки матки, HSIL и LSIL статистически значи-

мы ($P=0,005$ и $0,024$ соответственно). Этот факт можно отнести к эпидемиологической особенности нашего региона.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Башмакова, М. А. Вирусы папилломы человека и их роль в образовании опухолей / М. А. Башмакова, А. М. Савичева. — Н. Новгород : НГМА, 1999. — 15 с.
2. Богатырева, И. И. Клиника, диагностика и комбинированный метод лечения ПВИ человека на слизистых оболочках урогенитального тракта / И. И. Богатырева // Вестник дерматол. и венерол. — 1997. — № 3. — С. 70–72.
3. Голованова, В. А. Частота и факторы риска папилломавирусной инфекции и дисплазии эпителия шейки матки у сексуально активных девушек-подростков / В. А. Голованова, В. И. Новик, Ю. А. Гуркин // Вопросы онкологии. — 1999. — Т. 45. № 6. — С. 623–627.
4. Киселев, Ф. Л. Вирус папилломы человека как этиологический фактор рака шейки матки: значение для практического здравоохранения / Ф. Л. Киселев // Вопросы вирусологии. — 1997. — № 6. — С. 248–250.
5. Кулаков, В. И. Инфекции, передаваемые половым путем — проблемы настоящего и будущего / В. И. Кулаков // Акушерство и гинекология. — 2003. — № 6. — С. 3–6.
6. Папилломавирусная инфекция гениталий у женщин / С. И. Роговская [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. — 1998. — № 6. — С. 48–51.
7. Полимеразная цепная реакция (ПЦР): возможности и перспективы использования для диагностики заболеваний на генетическом уровне / В. С. Камышников [и др.] // Международные обзоры по ме-

дицинским технологиям и лечебной практике. — 1997. — № 2. — С. 25–30.

8. Прилепская, В. Н. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы / В. Н. Прилепская. — М.: МЕДпресс, 1999. — 427 с.

9. Baer, H. Knowledge of human papillomavirus infection among young adult men and women: implications for health education and research / H. Baer, S. Allen, L. Braun // J. Community Health. — 2000. — Vol. 25, № 1. — P. 67–78.

10. Bergbrant, I. M. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study / I. M. Bergbrant, L. Samuelsson // J. of Obstet. and Gynaecol. — 1999. — Vol. 354, № 3. — P. 20–25.

11. Boom, R. // J. Clinical Microb. — 1990. — Vol. 28, № 3. — P. 495–503.

12. Chan, P. K. 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.

13. Lehtinen, V. Effectiveness of preventive human papillomavirus vaccination / V. Lehtinen, J. Paavonen // Int. J. STS AIDS. — 2004. — Vol. 14, № 12. — P. 787–792.

14. Nobbenhuis, M. A. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study / M. A. Nobbenhuis [et al] // Lancet. — 1999. — Vol. 354, № 9172. — P. 20–25.

15. Sherman, M. E. Prospects for a prophylactic HPV vaccine / M. E. Sherman, M. H. Schiffman, H. Strickler // Diagn. Cytopathol. — 1998. — Vol. 18, № 1. — P. 5–9.

Поступила 12.12.2006

УДК 618.173+613.888.151+1 (151)

КОНТРАЦЕПЦИЯ У ЖЕНЩИН В ПОЗДНЕМ РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ И В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ

С.М. Яковец

Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, Гомель

Менопауза у женщин наступает в возрасте 45–55 лет. Однако это не означает полного прекращения функции яичников. Этим и объясняются случаи наступления беременности после прекращения менструации. Абортom прерывается почти половина всех беременностей в возрасте старше 40–45 лет.

Основной целью контрацепции у данного контингента женщин является предупреждение аборта и его неблагоприятных последствий.

Ключевые слова: климакс, перименопауза, менопауза, контрацепция.

CONTRACEPTION AT WOMEN IN LATE REPRODUCTIVE AGE AND PERIMENOPAUSE

S.M. Yakovets

Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

Menopause at woman starts at the age of 45–55. But it doesn't mean complete stop of ovaries functioning. It is the reason of pregnancy after women's period stop. Mostly the half of the pregnancies at women aged older than 40–45 are interrupted by abortion. The main aim of contraception at this group of women is prevention of abortion and its negative consequences.

Key words: menopause, perimenopause, contraception.

Введение

Возрастное снижение фертильности является общепризнанным, однако до сих пор остается дискуссионным вопрос о времени

начала его снижения. По данным литературы, отсутствуют при регулярном менструальном цикле достоверные различия в уровнях фолликулостимулирующего (ФСГ),