

УДК: **616-022.6-006.52-036.22-055.2(476.2)**

Год издания: **2012**

Анализ распространения ВПЧ в общей популяции женщин в некоторых географических регионах и особенности течения папилломавирусной инфекции в юго-восточном регионе Беларуси

Воропаев Е.В., Осипкина О.В., Баранов О.Ю., Беляковский В.Н., Волченко А.Н.

Рубрики: 76.29.49, 76.29.50, 76.35.33

Гомельский государственный медицинский университет

Тема НИР: «Молекулярно-генетические механизмы формирования предрасположенности и особенностей течения заболеваний желудочно-кишечного тракта, репродуктивной, сердечно-сосудистой и кроветворной систем»

Сроки выполнения НИР: 01.01.2011 г. — 31.12.2013 г.

Научный руководитель: канд. мед. наук Е.В. Воропаев

Источник финансирования: госбюджет.

Цель: изучение типоспецифических особенностей циркуляции различных генотипов вируса папилломы человека (ВПЧ) на территории Республики Беларусь, что позволит дать эпидемиологическую характеристику папилломавирусной инфекции в регионе на современном этапе и обосновать профилактические мероприятия.

Инфицирование ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР) является ведущим фактором в цервикальном онкогенезе. В 1995 г. Международное агентство по исследованию рака официально объявило, что ВПЧ-16 и ВПЧ-18 являются доказанными канцерогенами. Более поздние клинико-эпидемиологические исследования подтвердили канцерогенность и других генотипов ВПЧ: 31; 33; 35; 39; 45; 51; 52; 56; 58; 59; 68; 73 и 82. Как вероятные канцерогены классифицированы генотипы 26, 53 и 66. Согласно недавним исследованиям, папилломавирусная инфекция обладает дозозависимым эффектом — при высокой концентрации ДНК ВПЧ в материале риск развития неоплазии и рака более высокий.

Таким образом, фактические данные о распространенности, как преобладающего типа, так и менее распространенных генотипов ВПЧ в разных географических регионах и определение вирусной нагрузки могут оказаться ценными при внедрении процедуры вакцино-профилактики и при мониторинге ее эффективности в клинических исследованиях, а также для прогноза течения ВПЧ-инфекции. Изучение типоспецифических особенностей циркуляции различных генотипов ВПЧ ВКР на территории республики позволит дать эпидемиологическую характеристику папилломавирусной инфекции в регионе на современном этапе и обосновать профилактические мероприятия.

В исследовании принимали участие женщины без цервикального рака и дисплазии в анамнезе. Для анализа были выбраны 228 образцов соскобов из цервикального канала, взятые стандартизованным способом, в которых была обнаружена ДНК ВПЧ ВКР и определена вирусная нагрузка. Кроме того, с использованием консервативных («консенсусных») праймеров MY 09-11, специфичных в отношении генов E1 и L1 ВПЧ, был проведен дополнительный анализ методом секвенирования и генотипирования полученного фрагмента с использованием GenBank NCBI. Исследовали 496 образцов ДНК негативных по результатам обследования на коммерческих тест-системах «АмплиСенс® ВПЧ ВКР генотип FL» и «АмплиСенс® ВПЧ ВКР Скрин-Титр FL». Использовались стандартные статистические методы.

Была изучена частота выявления ВПЧ ВКР, принадлежащих к различным филогенетическим группам. Статистически значимо чаще встречались генотипы, принадлежащие к филогенетической группе A9, куда входят 16; 31; 33; 35; 52 и 58 генотипы ($\chi^2 = 19,6$, $p = 0,00001$) и были обнаружены у 60,8% пациенток (95% ДИ: 53,1–68,5%). Генотипы, принадлежащие к филогенетическим группам A7, куда входят генотипы 18; 39; 45; 59 и A5/A6, генотипы 51, 56 соответственно встречались

статистически одинаково часто — 38,0% случаев (95% ДИ: 28,3–47,7%) и 41,2% (95% ДИ: 31,8– 50,6%) инфицированных женщин соответственно. У 34,1% (n=87) женщин встречались ассоциации ВПЧ из разных филогенетических групп.

При анализе вирусной нагрузки вне зависимости от возраста было обнаружено, что только лишь 21,2% лиц имеют незначительную вирусную нагрузку ($2,3 \pm 0,08$), которая указывает на высокую вероятность спонтанной элиминации; 32,9% обследованных имеют ВПЧ в клинически значимой концентрации ($4,0 \pm 0,06$), при которой возможна дисплазия клеток многослойного плоского эпителия. В то же время в 45,9% случаев наблюдается повышенная концентрация вируса ($6,3 \pm 0,08$), связанная с высоким риском прогрессирования ВПЧ-инфекции. Наименьшая вирусная нагрузка определяется при детектировании ВПЧ группы А7, но различия статистически не значимы. Статистически значимо более высокое количество вируса определяется при одновременном детектировании ВПЧ из разных филогенетических групп, чем из одной (даже при обнаружении нескольких генотипов одной группы). Вирусная нагрузка, определенная при ВПЧ-59, у лиц с нормальным результатом цитологического исследования статистически значимо выше, чем при определении других вирусов этой же филогенетической группы А7: ВПЧ-18 ($p=0,03$), ВПЧ-33 ($p=0,001$), ВПЧ-35 ($p=0,007$), ВПЧ-39 ($p=0,003$), ВПЧ-45 ($p=0,02$). Однако распространенность этого генотипа в Гомельской области очень мала. Можно отметить, что наиболее распространенные в популяции генотипы ВПЧ-16 и ВПЧ-56 в группе с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями (ЦИН) II–III имеют наибольшую вирусную нагрузку, учитывая это, следует назначать углубленное обследование при выявлении ВПЧ групп А9 и А5/А6. Из 496 негативных образцов у 18 (3,62%) амплифицируется зона при проведении ПЦР с праймерами MY 09-11. Из 18 образцов были определены следующие генотипы: в пяти случаях 53 (1%), в четырех (0,8%) — 61, в двух (0,4%) — 70, 81 и 83 и по одному (0,2%) были выявлены 6, 66 и 82 генотипы ВПЧ.

Таким образом установлено, что 45,9% ВПЧ-положительных лиц имеют повышенную концентрацию вируса, что ассоциируется с высоким риском развития злокачественного процесса, причем в возрастных группах до 24 лет и 25–29 лет 52,8% и 52,5% обследованных имеют концентрацию вируса более 5 Ig ВПЧ на 100 тыс. клеток. При обнаружении вирусов из нескольких филогенетических групп одновременно вирусная нагрузка статистически значимо выше, чем при обнаружении вирусов, принадлежащих к одной группе. На территории Республики Беларусь, как и в большинстве стран Европейского региона, отмечается превалирование ВПЧ-16. Вторым доминирующим генотипом является ВПЧ-56, характерный для Африканского и Азиатского регионов. Выявлено широкое распространение генотипов 16 и 18. Использование праймеров MY 09-11 и метода секвенирования позволило выявить редкие генотипы ВПЧ и повысить чувствительность проводимого исследования.

Область применения: онкология, инфекционные болезни.

Рекомендации по использованию: данные могут быть использованы в клинических и научных лабораториях, при молекулярно-генетических исследованиях, связанных с определением генотипов и вирусной нагрузки ВПЧ ВКР.

Предложения по сотрудничеству: консультативная помощь при внедрении, совместные исследования по указанной тематике.