ПЕРСИСТЕНЦИЯ ВПЧ 16 ТИПА И РОЛЬ В РАЗВИТИИ ПРЕДРАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

Зарипова Шахризода Хакимбековна
Асатова Мунира Мирюсуповна
Иноятова Нодира Миранваровна
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр здоровья матери и ребенка (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *Согласно данным ВОЗ из всех высоконкогенных вирусов 16 тип ВПЧ является одним из самых распространённых, формирование цервикальной интраэпителиальной неоплазии тяжелой степени достигает в среднем 60,3%. Целью исследования явилось изучение распространённости предраковых заболеваний и рака шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ) 16-го типа, а также анализ персистенции ВПЧ 16-го типа среди женщин Республики Каракалпакстан. Среди 399 ВПЧ-положительных пациенток данный генотип был обнаружен в 40,4% случаев. Проведение расширенной кольпоскопии с последующей биопсией позволило выявить CIN2+ у 54,1% и рак шейки матки у 1,8%. Повторное обследование в среднем через 20,2 месяцев выявило персистенцию вируса у 32,7% пациенток, тогда как у 67,3% произошла элиминация вируса. Полученные данные показывают высокую частоту распространённости ВПЧ 16-го типа, тяжёлых форм цервикальной интраэпителиальной неоплазии и персистенцию у каждой третьей инфицированной пациентки.*

Ключевые слова: *16-й тип ВПЧ, кольпоскопия, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, предраковые заболевания, рак шейки матки.*

HPV 16 TURINING TURG'UNLIGI VA UNING BACHADON BO'YNI SARATON OLDI LEZYONLARI RIVOJLANISHIDAGI ROLI

Zaripova Shaxrizoda Xakimbekovna
Asatova Munira Miryusupovna
Inoyatova Nodira Miranvarovna
Respublika ixtisoslashtirilgan onalik va bolalik ilmiy-amaliy tibbiyot markazi (Toshkent, O‘zbekiston)

Annotatsiya. *JSST ma’lumotlariga ko‘ra, barcha yuqori konkogen viruslar orasida OPVning 16-turi eng keng tarqalganlardan biri bo‘lib, og‘ir darajadagi servikal intraepitelial neoplaziya shakllanishi o‘rtacha 60,3% ga yetadi. Tadqiqotning maqsadi 16-tipdagi odam papilloma virusi (OPV) bilan assotsiatsiyalangan saraton oldi kasalliklari va bachadon bo‘yni saratonining tarqalishini o‘rganish, shuningdek, Qoraqalpog‘iston Respublikasi ayollari orasida 16-tipdagi OPV persistensiyasini tahlil qilishdan iborat. 399 nafar OPV-musbat bemorlar orasida ushbu genotip 40,4% hollarda aniqlangan. Kengaytirilgan kolposkopiya va keyingi biopsiya 54,1% da CIN2+ va 1,8% da bachadon bo‘yni saratonini aniqlash imkonini berdi. O‘rtacha 20,2 oydan keyin takroriy tekshiruv bemorlarning 32,7% da virusning persistensiyasini aniqladi, 67,3% da esa virus eliminatsiyasi sodir bo‘ldi. Olingan ma’lumotlar OPVning 16-turi, servikal intraepitelial neoplaziyaning og‘ir shakllari va har uchinchi kasallangan bemorda persistensiyaning yuqori chastotasini ko‘rsatadi.*

Kalit so‘zlar: *OPVning 16-turi, kolposkopiya, servikal intraepitelial neoplaziya, saraton oldi kasalliklari, bachadon bo‘yni saratoni.*

PERSISTENCE OF HPV TYPE 16 AND ITS ROLE IN THE DEVELOPMENT OF PRECANCEROUS LESIONS OF THE CERVIX

Zaripova Shakhrizoda Khakimbekovna
Asatova Munira Miryusupovna
Inoyatova Nodira Miranvarovna
Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Maternal and Child Health (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. *According to WHO data, the 16th type of HPV is one of the most common among all high-oncogene viruses, with the formation of severe cervical intraepithelial neoplasia reaching an average of 60.3%. The aim of the study was to study the prevalence of precancerous diseases and cervical cancer associated with human papillomavirus (HPV) type 16, as well as to analyze the persistence of HPV type 16 among women in the Republic of Karakalpakstan. Among 399 HPV-positive patients, this genotype was found in 40.4% of cases. Expanded colposcopy followed by biopsy*

revealed CIN2+ in 54.1% and cervical cancer in 1.8%. Re-examination after an average of 20.2 months revealed virus persistence in 32.7% of patients, while 67.3% had virus elimination. The obtained data indicate a high prevalence of HPV type 16, severe forms of cervical intraepithelial neoplasia, and persistence in every third infected patient.

Key words: *HPV type 16, colposcopy, cervical intraepithelial neoplasia, precancerous diseases, cervical cancer.*

Предраковые заболевания и рак шейки матки остаются одной из ведущих причин заболеваемости и смертности среди женщин во всём мире [3, 5, 11]. Особую актуальность данная проблема приобретает в регионе Приаралья, характеризующемся неблагоприятными социально-экологическими условиями. Ведущим этиологическим фактором развития цервикальных неоплазий является персистирующая инфекция вируса папилломы человека (ВПЧ) высокоонкогенного риска [1, 4, 8, 9]. Из более чем 200 известных генотипов ВПЧ около 40 поражают аногенитальный тракт, при этом около 14 типов высокого риска ассоциированы с развитием цервикальной интраэпителиальной неоплазией и рака шейки матки [6, 9].

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, среди 13 онкогенных типов вируса папилломы человека наибольшим канцерогенным потенциалом обладает ВПЧ 16 типа, который ассоциирован с развитием наиболее тяжёлых форм цервикальной интраэпителиальной неоплазии [2, 5, 10]. Его вклад в формирование цервикальной интраэпителиальной неоплазии тяжелой степени достигает в среднем 60,3%, а риск прогрессирования предраковых изменений в течение 9 лет возрастает в 6,3 раза, что подчёркивает его ведущую роль в канцерогенезе шейки матки [7, 9, 10]. Это определяет высокую клиническую значимость раннего выявления и прогностической оценки ВПЧ 16 типа.

Целью исследования явилось изучение распространённости предраковых заболеваний и рака шейки матки, ассоциированных с ВПЧ 16 типа, а также анализ персистенции ВПЧ 16-го типа у женщин Республики Каракалпакстан.

Материалы и методы. Из 6000 предоставленных тестов обследовано 5 895 женщин в возрасте 30–55 лет. Всем пациенткам проведено ПЦР-тестирование на ВПЧ высокого онкогенного риска (типы 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68).

Определение ДНК ВПЧ в цервикальном мазке проводилось методом ПЦР с использованием диагностической системы Cepheid GeneXpert. Для работы с этой системой использовались одноразовые картриджи GeneXpert, содержащие реактивы для ПЦР. Картриджи представляют собой замкнутые системы для проведения реакции, при этом вероятность перекрестной контаминации между образцами и субъективные ошибки сведены к минимуму. Для определения 14 типов ВПЧ высокого онкогенного риска в тесте выполнялась мультиплексная амплификация целевой ДНК путем ПЦР в реальном времени. Тест Xpert HPV осуществляет специфическую идентификацию типов папилломавируса: ВПЧ 16 (P1) и ВПЧ 18/45 (P2) в двух отдельных каналах детекции, а также определяет наличие других 11–ти высокоонкогенных типов - P3 (ВПЧ 31, 33, 35, 52, 58), P4 (ВПЧ 51, 59), P5 (ВПЧ 39, 56, 66, 68).

Кольпоскопия проводилась при помощи бинокулярного кольпоскопа Karl Caps по стандартной методике - простая, расширенная кольпоскопия, осмотр шейки матки (ШМ) через зеленый фильтр. Расширенная кольпоскопия проводилась с использованием 5% раствора уксусной кислоты и раствора Люголя. Оценивали 5 параметров, представленных в Шведской шкале: появление ацетобелого эпителия (АБЭ), границы и поверхность АБЭ, размеры поражения, наличие типичных или атипичных сосудов, окрашивание эпителия ШМ раствором Люголя. Каждый параметр оценивался от 0 до 2 баллов. По сумме баллов определялась степень поражения: 0-4 балла оценивалась как норма или низкая степень интраэпителиального поражения (LSIL/CIN 1), 5-6 баллов - высокая степень интраэпителиального поражения (HSIL/CIN 2), 7-10 баллов - высокая степень интраэпителиального поражения и/или с подозрением на рак (HSIL/CIN 2+).

При сумме 5 и более баллов проводилась прицельная биопсия с последующим патоморфологическим исследованием удаленного образца. Биопсия шейки матки проводилась в поликлинике областного онкодиспансера или центральной многопрофильной поликлинике г.Нукуса. Патоморфологическое исследование проводилось врачом патоморфологом областного онкодиспансера РК, с проведением контроля качества вторым экспертом из Республиканского Центра Онкологии и Радиологии

Результаты. Из 5895 тестированных женщин ВПЧ высокого онкогенного риска выявлено у 399 женщин, что составило 6,8% обследованных. Средний возраст тестированных пациенток составил 38,8 ±7 лет. Из 399 ВПЧ позитивных женщин выявлена 161 пациентка с 16 типом вируса, что составило 40,4%. Результаты первичного и повторного тестирования на ВПЧ 16 типа представлены в таблице №1.

Таблица 1.

Результаты первичного и повторного тестирования на ВПЧ 16 типа

ВПЧ	Количество пациенток в I туре (n=161, %)	Количество пациенток во II туре (n=150, %)
P1	126 (31,6%)	35 (9,0%)
P1/P2	5 (1,3%)	1 (P2) – 0,3%
P1/P3	9 (2,3%)	4 (1,0%); 1 (P3) – 0,3%
P1/P4	4 (1%)	1 (0,3%)
P1/P5	11 (2,8%)	1 (0,3%); 4 (P5) – 1,0%
P1/P2/P3	2 (0,5%)	0
P1/P3/P4	1 (0,3%)	1 (P4) – 0,3%
P1/P3/P5	1 (0,3%)	0
P1/P2/P4	1 (0,3%)	1 (P4) – 0,3%
P1/P4/P5	1 (0,3%)	0
Отказ от 2 тура тестирования	0	4 – 1,0% (7 – 1,8% РШМ)
Итого	161 (40,4%)	49 (12,6%)

Из 161 пациенток с 16 типом ВПЧ сочетание с другими типами встречалось у 35, что составило 8,8% ВПЧ позитивных. При этом комбинация двух типов отмечена в 29 случаях, что составило 7,3%, трех типов – в 6 случаях (1,5%). Наиболее часто встречались комбинация с P3 и P5, что составило 2,3% и 2,8% соответственно, реже с P2 и P4 (1,3% и 1% соответственно).

Согласно протоколу наблюдения за ВПЧ позитивными женщинами через 12-18 месяцев всем пациенткам рекомендуется проведение повторного тестирования, что и было рекомендовано. Диапазон между тестированием и ретестированием составил от 12 до 31 месяцев при среднем интервале в 20,2±6 месяцев. Стоит отметить, что 4 пациентки выбыли из исследования в виду отказа. Также при первом туре у 7 пациенток диагностировали рак шейки матки, у которых в 1,5% случаев выявлен 16 тип ВПЧ (6 пациенток) и в 0,3% комбинацию с P2 (1 пациентка), в связи с чем ретестирование данным пациенткам не проводилось.

Результаты повторного тестирования 150 пациенток, инфицированных 16 типом вируса, показали элиминацию вируса у 112 пациенток (101/150) данной группы, что составило 67,3% наблюдений. При этом персистирование папилломавирусной инфекцией диагностировано у 49 женщин (32,7%) данной группы. Как представлено в таблице №1, ВПЧ 16 типа был выявлен у 35 из 126 пациенток, что составило 27,8% среди ВПЧ-позитивных женщин данным типом вируса. При анализе сочетанных форм инфекции также отмечалась элиминация вируса. Так, сочетание группы P1 с P2 наблюдалось у 1 пациентки (0,3%) из 5 случаев; с P3 — у 5 пациенток (1,3%) из 9 случаев; с P4 — у 1 пациентки (0,3%) из 4 случаев; с P5 — у 5 пациенток (1,3%) из 11 случаев. Следует отметить, что в 5 случаях (1,3%) зарегистрирована элиминация одного из типов вируса. При сочетании трех групп ВПЧ также отмечались случаи полной элиминации вируса, в частности при комбинациях P1/P2/P3, P1/P3/P5 и P1/P4/P5. В сочетаниях P1/P3/P4 и P1/P2/P4 наблюдалась элиминация двух групп вируса с сохранением только группы P4 — по одному случаю в каждой группе (0,3%).

Таким образом, результаты исследования демонстрируют элиминацию ВПЧ 16 типа в 67,3% случаев, то есть приблизительно у двух третей инфицированных женщин. Вместе с тем остается открытым вопрос о характере элиминации вируса — произошла ли она спонтанно вследствие естественного иммунного ответа организма или явилась результатом проведенного хирургического лечения.

Всем пациенткам после проведения тестирования на ВПЧ нами предложен триаж с помощью кольпоскопического обследования. Кольпоскопия выполнялась с оценкой изменений шейки матки по Шведской шкале. При выявлении аномальных изменений пациенткам рекомендовалось проведение прицельной биопсии пораженного участка шейки матки, которая выполнялась в областном онкологическом диспансере. По результатам кольпоскопического исследования у 7 из 161 пациентки (4,3%) с группой P1 были выявлены признаки рака шейки матки, что впоследствии подтверждено специалистами онкологического диспансера. У 41 пациентки (25,5%) результаты кольпоскопии соответствовали норме и составили 0–2 балла по Шведской шкале. У 11 пациенток (6,8%) выявлены изменения, соответствующие 3–4 баллам. Всем женщинам с нормальными результатами кольпоскопии

рекомендован контрольный осмотр через 12–18 месяцев. Диагностическая биопсия была рекомендована 102 пациенткам. Однако 12 женщин отказались от проведения процедуры в связи с беременностью либо нежеланием проходить инвазивное обследование, чаще всего вследствие отсутствия каких-либо жалоб. Остальным 90 пациенткам с кольпоскопической картиной, соответствующей 5 и более баллам по Шведской шкале, была выполнена биопсия шейки матки. Результаты гистологического исследования представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Результаты гистологического исследования пациенток с ВПЧ 16 типа

Диагноз	Количество пациенток, в I туре (n, %)	Количество пациенток во II туре, (n, %)
CIN I (лёгкая степень)	3 (1,8%)	11 (6,8%)
CIN II (умеренная степень)	45 (28,0%)	14 (8,7%)
CIN III (тяжёлая степень)	33 (20,5%)	10 (6,2%)
CIS	9 (5,6%)	2 (1,2%)
Норма	0	12 (7,5%)
Итого	90	49

Результаты гистологического исследования в первом туре у пациенток, инфицированных ВПЧ 16 типа, показали наличие цервикальной интраэпителиальной неоплазии легкой степени (CIN I) у 3 женщин (2,5%), цервикальной интраэпителиальной неоплазии умеренной степени (CIN II) — у 45 пациенток (28,0%), а неоплазии тяжелой степени (CIN III) — у 33 женщин (20,5%). Частота преинвазивного рака шейки матки (carcinoma in situ, CIS) составила 5,6% (9 случаев).

Учитывая, что во втором туре наблюдения персистенция ВПЧ 16 типа сохранялась у 49 пациенток при среднем сроке наблюдения 20 месяцев, всем женщинам было рекомендовано проведение кольпоскопического обследования с последующей биопсией шейки матки. Результаты второго тура обследования показали наличие рецидива предраковых заболеваний шейки матки в 35 случаях (35/161), что составило 21,7%. Преинвазивный рак шейки матки (CIS) выявлен в 2 случаях (1,2%). В то же время нормальные результаты обследования отмечены у 12 пациенток (7,5%).

Полученные данные свидетельствуют о высокой частоте персистенции и рецидивирования предраковых заболеваний шейки матки у женщин, инфицированных ВПЧ 16 типа, что подтверждает высокий онкогенный потенциал данного генотипа вируса.

В целом среди обследованных ВПЧ-положительных женщин, ассоциированных с ВПЧ 16 типа (n=161), предраковые изменения шейки матки (CIN I–III) выявлены у 81 пациентки, что составило 50,3%. При этом поражения высокой степени (CIN II–III) диагностированы у 78 женщин (48,5%), что подчёркивает высокую распространённость клинически значимых предраковых состояний в исследуемой группе.

Следует отметить также высокую частоту как преинвазивного, так и инвазивного рака шейки матки, суммарная распространённость которых составила 9,9% в данной группе пациенток. Вероятно, столь высокая частота тяжелых поражений обусловлена выраженным онкогенным потенциалом ВПЧ 16 типа, его высокой способностью к персистенции и значительным риском прогрессирования неопластического процесса.

Выводы. Известно, что среди 14 высокоонкогенных типов ВПЧ наиболее агрессивным считается ВПЧ 16 типа. В настоящем исследовании частота выявления ВПЧ 16 типа среди ВПЧ-положительных женщин составила 31,5%, что свидетельствует о лидирующем положении данного генотипа в исследуемой популяции. 51,1% пациенток имели предраковые поражения шейки матки высокой степени (CIN II–III), что подтверждает высокую медико-социальную значимость проблемы и необходимость совершенствования программ скрининга, ранней диагностики и профилактики рака шейки матки в регионе.

Таким образом, результаты исследования демонстрируют высокую частоту выявления цервикальных интраэпителиальных неоплазий среди ВПЧ-положительных женщин, инфицированных ВПЧ 16 типа, особенно поражений высокой степени, что требует усиления программ скрининга, ранней диагностики и своевременного лечения в регионе Приаралья.

ЛИТЕРАТУРА

1. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. Risk-based management consensus guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. 2019. ASCCP Guidelines.

2. Castle P. E., Rodriguez A. C., Burk R. D. et al. Long-term persistence of prevalently detected human papillomavirus infections in the absence of detectable cervical precancer and cancer. Journal of Infectious Diseases. 2011;203(6):814–822.

3. Crosbie E. J., Einstein M. H., Franceschi S. et al. Human papillomavirus and cervical cancer. The Lancet. 2013;382(9895):889–899.

4. Kjaer S. K., van den Brule A. J., Paull G. et al. Type specific persistence of high-risk human papillomavirus as indicator of high-grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women. BMJ. 2002;325:572.

5. Koshiol J., Lindsay L., Pimenta J. M. et al. Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia: a systematic review and meta-analysis. American Journal of Epidemiology. 2008;168 (2):123–137.

6. Muñoz N., Bosch F. X., de Sanjosé S. et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. New England Journal of Medicine. 2003;348(6):518–527.

7. SOGC/SCG. Colposcopic Management of abnormal cervical cancer screening and histology. Clinical Practice Guideline/ 2015. -P. 34

8. S. Arrossi, S. Temin, S. Garland, L. Eckert and et. Primary Prevention of cervical cancer: American Society of clinical oncology resource-stratified Guideline// Journal of Global Oncology. - 2017.-Volume 5, issue 3. P.1-24

9. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021:71:209–49. doi:10.3322/caac.21660.

10. T.Terasawa, S.Hosono, S.Sasaki, K.Hoshi et all. Comparative accuracy of cervical cancer screening strategies in healthy asymptomatic women a systematic review and network meta-analysis. Scientific Reports. Nature portfolio. 2022

11. World Health Organization. Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer. Geneva: WHO; 2024. WHO — HPV and cervical cancer.