

# ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ВИРУСНОЙ НАГРУЗКИ ПРИ ВПЧ-АССОЦИИРОВАННОЙ ПАТОЛОГИИ ШЕЙКИ МАТКИ

Канд. мед. наук Т. В. Трунова

Харьковская медицинская академия последипломного образования

*Комплексно обследовано 148 пациенток с патологией шейки матки. Качественное и количественное определение ДНК вируса папилломы человека проведено при помощи мультипраймерной полимеразной цепной реакции тест-системы «АмплиСенс» в режиме реального времени. Определено увеличение уровня вирусной нагрузки вирусом папилломы человека в связи с тяжестью цервикальных поражений. Полученные результаты демонстрируют целесообразность включения количественной оценки вирусной нагрузки в алгоритм обследования при патологии шейки матки.*

**Ключевые слова:** рак шейки матки, интраэпителиальная неоплазия, вирус папилломы человека, вирусная нагрузка, диагностика.

## ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ КІЛЬКІСНОГО ВІРУСНОГО НАВАНТАЖЕННЯ ЗА ВПЛ-АСОЦІЙОВАНОЇ ПАТОЛОГІЇ ШИЙКИ МАТКИ

Канд. мед. наук Т. В. Трунова

*Комплексно обстежено 148 пацієнток із патологією шийки матки. Якісне та кількісне визначення ДНК вірусу папіломи людини проведено за допомогою мультипраймерної полімеразної ланцюгової реакції тест-системи «АмпліСенс» у режимі реального часу. Визначено збільшення рівня вірусного навантаження вірусом папіломи людини у зв'язку з тяжкістю цервікальних уражень. Отримані результати демонструють доцільність включення кількісної оцінки вірусного навантаження в алгоритм обстеження за патологією шийки матки.*

**Ключові слова:** рак шийки матки, інтраепітеліальна неоплазія, вірус папіломи людини, вірусне навантаження, діагностика.

## DIAGNOSTIC VALUE OF QUANTITATIVE VIRAL LOAD WITH THE PATHOLOGY OF THE CERVIX UTERI

T. V. Trunova

*148 patients with cervical pathology have been comprehensively examined. Qualitative and quantitative determination of the human papillomavirus DNA was made using multiprimer polymerase chain reaction test system «AmpliSens» in real time. It was found out that increasing in viral load of human papillomavirus depends on the severity of cervical lesions. These results demonstrate obviously the need to include a quantitative assessment of viral load in the algorithm for the examination the pathology of the cervix.*

**Keywords:** cervical carcinoma, intraepithelial neoplasia, human papillomavirus, viral load, diagnostics.

В последние годы отмечается значительный прогресс в отношении понимания этиологических факторов и механизмов развития предраковой патологии шейки матки, разработки и внедрения новых методов диагностики и лечения. Однако рак шейки матки (РШМ) продолжает занимать лидирующие позиции среди злокачественных новообразований женской половой сферы.

На сегодняшний день доказанной и общепризнанной является роль носительства и агрессии вируса папилломы человека (ВПЧ) в возникновении РШМ. Число инфицированных за последнее десятилетие увеличилось более чем в 10 раз в мире. Если сегодня не предпринимать соответствующих мер, то после 2050 г. в мире ежегодно будет заболеть РШМ 1 млн женщин [4, 6]. Инфицированность ВПЧ

превалирует среди женщин 15–25 лет, уменьшаясь с возрастом. Отмечено, что у подростков и молодых женщин происходят более быстрая самопроизвольная элиминация от ВПЧ и регрессия имеющейся ВПЧ-ассоциированной патологии по сравнению с женщинами более старшего возраста [5]. В ряде исследований при наблюдении молодых женщин с ВПЧ персистенция через 1 год выявлялась только у 30 %, а через 2 года — всего у 9 %, при этом клиническая регрессия образований произошла у 80 % пациенток [3]. Регрессия плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки низкой степени происходит у 90 % подростков, в то время как среди взрослых женщин — только в 50–80 %. Установлено, что средний срок элиминации ВПЧ у подростков составляет 8 мес. Наблюдение

за женщинами 18–25 лет показало, что прекращение носительства ВПЧ происходит в среднем за 1,5–2 года. Принимая во внимание динамичность ВПЧ у молодых женщин, в большинстве зарубежных практических рекомендаций призывают к более щадящей тактике ведения подростков, инфицированных ВПЧ, с предпочтением наблюдения, а не деструктивных методов лечения [3, 6].

Результаты обследования женщин более старшего возраста неоднозначны, а частота инфицирования составляет от 3,5 до 18,3 %. Доказано, что наличие ВПЧ повышает риск развития CIN и у женщин старшего возраста, следовательно, они также нуждаются в ДНК-тестировании. Поскольку регрессия заболевания у этих женщин наблюдается реже, чем у молодых, тактика их ведения должна быть более активной, с предпочтением лечения, а не наблюдения [3, 7]. Американское общество по раку (ACS, 2002) после обобщения результатов различных исследований женщин с CIN установило, что время перехода CIN 2 в рак у женщин до 25 лет составляет в среднем 54–60 мес., у женщин 25–50 лет — 41–42 мес., у женщин после 51 года — 70–80 мес. [4, 8].

В большинстве случаев CIN 1 регрессирует самостоятельно, в то время как прогрессируют только 25 % этих образований, 10 % превращаются непосредственно в карциному *in situ*, и только 1 % CIN 1 переходит в инвазивный рак. Следует отметить, что в каждом четвертом случае CIN 1 вызывается ВПЧ низкоонкогенных типов, а приблизительно в 70 % интраэпителиальных неоплазий I степени обнаруживаются ВПЧ высокоонкогенных типов. Типирование ВПЧ в клинической ситуации может помочь врачу определить правильную тактику [2].

ВПЧ чрезвычайно сложен для диагностики и терапии, требует длительного обследования и лечения. Особенно сложна для диагностики латентная форма папилломавирусной инфекции, при которой морфологических изменений в тканях не выявляют. Длительное присутствие ВПЧ с активной экспрессией онкогенов вируса многократно увеличивает риск развития неопластических изменений эпителия [1, 7].

Факт инфицирования ВПЧ даже высокого онкогенного риска не позволяет судить о вероятности возникновения рака у конкретной пациентки. Определение роли вируса папилломы в развитии патологического процесса шейки матки нуждается в применении новых, более совершенных методов диагностики ВПЧ. Прежде всего это касается возможности определения степени онкогенности вируса, его репликативной активности, воспроизводимости, достоверности и специфичности. Использование количественной вирусной нагрузки как прогностического критерия развития РШМ

обеспечивает информацию о риске для последующего развития инвазивного рака, но степень ее сильно коррелирует с типом ВПЧ [5]. Из литературных данных известно, что данный тест может давать возможность прогнозировать неоплазию шейки матки и проводить мониторинг течения вирусной инфекции [6]:

- клинически малозначимая концентрация вируса (менее  $10^3$  копий ДНК ВПЧ на  $10^5$  клеток) характеризуется минимальным риском развития CIN и почти в 100 % случаев транзиторным течением вирусного процесса;
- клинически значимая концентрация вируса (более  $10^3$  копий ДНК ВПЧ на  $10^5$  клеток) расценивается как наличие хронической инфекции с высоким риском развития дисплазии и РШМ;
- более  $10^5$  копий ДНК ВПЧ на  $10^5$  клеток при установленном факте персистентного течения инфекции (данный тип ВПЧ выявляется в течение более 1 года) расценивается как повышенная нагрузка. Ассоциирована с повышенным риском CIN 3 и часто встречается при РШМ;
- снижение вирусной нагрузки в 10 раз за 6 мес. позволяет рассматривать инфекционный процесс как транзиторную инфекцию;
- рост вирусной нагрузки через 6 и более месяцев после проведенного лечения свидетельствует о неадекватном лечении и высокой возможности рецидива.

**Цель работы** — изучение уровней вирусной нагрузки ДНК ВПЧ при патологии шейки матки.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Комплексно обследовано 148 пациенток с патологией шейки матки в возрасте от 21 до 40 лет с клинически и лабораторно подтвержденной ВПЧ-инфекцией шейки матки. Всем пациенткам проведено: расширенная кольпоскопия, типирование ВПЧ с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), кольпоцитология по Папаниколау, патоморфологическое исследование биоптатов шейки матки. Качественное и количественное определение ДНК ВПЧ проведено при помощи мультипраймерной ПЦР тест-системы «АмплиСенс» в режиме реального времени.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам обследования пациентки распределены по группам: 1 группу составили 46 пациенток с фоновой патологией, 2 группу — 65 пациенток с интрацервикальными неоплазиями и 3 группу составили 37 больных с впервые выявленным РШМ. При определении типов ВПЧ получили следующие результаты: у 40 % (60 пациенток) — ВПЧ низкого онкогенного риска, у 23 % (35 пациенток) ВПЧ высокого онкогенного риска, у 21 %

(31 пациентка) ВПЧ 16 и 18 типа. У 14% (22 пациентки) случаев ВПЧ не удалось идентифицировать. У 108 (73%) пациенток было выявлено сочетание ВПЧ с другим заболеванием, передающимся половым путем, при этом у 53 больных — одна сопутствующая инфекция, у 19 — две, у 15 — три инфекции. У 63% больных (93 пациенток) был выявлен вагинальный кандидоз, у 60% (89 пациенток) из них он сочетался с бактериальным вагинозом, что связано с общими механизмами развития этих заболеваний. В 1 группе больных с фоновой патологией с клинически значимой, т. е. более 3 Ig, концентрация ДНК вируса выявлена у 4 пациенток (8,7%), во 2 группе больных с интрацервикальными неоплазиями — у 24 пациенток (36,9%). В 3 группе больных РШМ клинически значимая вирусная нагрузка была выявлена у 83,7% (31 пациентки). У остальных пациенток концентрация ДНК вируса была менее 3 Ig. Высокая вирусная нагрузка, т. е. более 5 Ig, в 1-й группе выявлена у 1 пациентки (2,1%), во 2 группе — у 12 пациенток (18,5%), в 3 группе больных РШМ высокая вирусная нагрузка выявлена у 27 пациенток (72,9%).

Из приведенных результатов видно, что число случаев выявления высокой вирусной нагрузки значительно меньше, чем число выявленных вирусоносителей. Причем высокоонкогенные типы выявлены в группах 2 и 3. Из этого следует, что при выявлении у пациентки малозначимой концентрации ДНК вируса, т. е. менее 3 Ig, вероятность возникновения у нее тяжелых диспластических изменений минимальна. Вероятно, что

произойдет спонтанная элиминация инфекции. Количество вируса более 5 Ig, напротив, ассоциировано с повышенным риском развития тяжелой дисплазии и чаще встречается при РШМ.

### ВЫВОДЫ

Проведение тестирования на наличие высокоонкогенных типов вируса папилломы с использованием технологии ПЦР в режиме «реального времени» дает возможность выделения группы риска развития злокачественной патологии шейки матки.

Немаловажным фактором при лечении ВПЧ является высокая стоимость иммуномодулирующих и иммуностимулирующих препаратов, что сдерживает их широкое применение. Дальнейшее изучение патогенеза, особенностей клинического течения ВПЧ позволит разработать более совершенную патогенетически обусловленную тактику комбинированной терапии с учетом различных клинических проявлений, что приведет к снижению количества рецидивов и злокачественной трансформации данного заболевания. Вирусная нагрузка может отражать тяжесть течения папилломавирусной инфекции. Определение концентрации ДНК вируса является дополнительным параметром, который позволяет с большей точностью прогнозировать вероятность развития неопластических состояний.

Внедрение такого метода в практику в перспективе позволит наиболее адекватно определять тактику ведения пациенток, оценивать прогноз заболевания.

### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Волошина Н. Н. Скрининг и профилактика рака шейки матки / Н. Н. Волошина, Н. А. Волошин. — Запорожье: Печатный мир, 2010. — 155 с.
2. Воробьева Л. И. Рак шейки матки: пути усовершенствования диагностики и лечения / Л. И. Воробьева // Здоровье Украины. — 2009. — № 1/1. — С. 15.
3. Роговская С. И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки / С. И. Роговская. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 188 с.
4. American Cancer Society Guideline for HPV Vaccine Use to Prevent Cervical Cancer and Its Precursors // CA Cancer J. Clin. — 2007. — № 57. — P. 7–28.
5. Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women / С. Clavel, М. Masure, J. P. Bory [et al.] // Br. J. Cancer. — 2001. — Vol. 84. — P. 1616–1623.
6. Moberg M. High viral of human papillomavirus predict risk of invasive cervical carcinoma / М. Moberg, I. Gustavsson // British Journal of Cancer. — 2005. — March 14. — № 92(5). — P. 891–894.
7. Moscicki A. B. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young womer / А. В. Moscicki, S. Shiboski, N. K. Hills // Lancet. — 2004. — № 364. — P. 1678–1683.
8. Zur Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis / H. Zur Hausen // J. Natl. Cancer. Inst. — 2000. — Vol. 92. — P. 690–698.