

© Коллектив авторов, 2019

А.Е. ДОННИКОВ¹, М.И. МАРКЕЛОВ², Т.Ю. ПЕСТРИКОВА³,
 Е.А. ЮРАСОВА³, А.В. КОТЕЛЬНИКОВА³, Е.С. ВОРОШИЛИНА^{4,5},
 Е.Э. ПЛОТКО⁴, Т.С. БЕЛОХВОСТИКОВА⁶, В.П. БОНДАРЕВА⁷, М.А. ЧЕРНИКОВА⁸,
 С.Н. ВАЩЕНКО⁸, В.В. ЧЕРНИКОВА⁸, Л.И. СТАНКЕВИЧ^{9,10}, М.Ю. ХАСИНА¹¹, И.С. ГАЛКИНА^{12,13}

АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ И ВИРУСНОЙ НАГРУЗКИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ ВИРУСА ПАПИЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА В РЕГИОНАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России. г. Москва

²ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России. г. Москва

³ФГБОУ ВО Дальневосточный государственный медицинский университет Минздрава России (г. Хабаровск)

⁴ООО Медицинский центр «Гармония», Екатеринбург

⁵ФГБОУ Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Екатеринбург

⁶ИГМАПО - филиал ФГОУ ДПО Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО), г. Иркутск.

⁷Отделение лабораторной диагностики АНМО

«Ставропольский краевой клинический консультативно — диагностический центр», г. Ставрополь

⁸ООО ДЦ «Лабораторная диагностика — Асклепий» г. Владивосток

⁹Группа компаний Gontard & Cie (Швейцария, Россия, ОАЭ)

¹⁰Группа лабораторий Labexa Group (Франция)

¹¹Департамент фундаментальной медицины Дальневосточного Федерального Университета.

¹²ФГБУ «ЦНИИОИЗ» МЗ РФ, г. Москва

¹³компания «ДНК-Технология», г. Москва

Цель исследования. Анализ структуры носительства ВПЧ и особенности вирусной нагрузки ВПЧ 21 типа в различных регионах РФ.

Материалы и методы. Обследовано 32650 пациентов. Образцы ДНК соскобов эпителия цервикального канала (у женщин) или уретры (у мужчин) анализировали методом ПЦР с детекцией в режиме реального времени.

Результаты. Хотя бы один тип ВПЧ обнаружен у 38.9% пациентов, два и более типов одновременно — у 32,8%. Наибольшая доля пациентов с двумя и более типами ВПЧ приходится на группы женщин до 25 лет и 55–60 лет и мужчин 50–55 лет. Наиболее распространен ВПЧ 16 типа — выявлен у 27,3% ВПЧ-положительных мужчин и 25.6% женщин. В ДФО и СКФО наиболее распространен ВПЧ 44 типа, в ПФО — 52, 53, 58 типов. Более высокая вирусная нагрузка чаще выявлялась у молодых женщин.

Заключение. Выявлены региональные различия в распространенности типов ВПЧ. Показана зависимость носительства более одного типа ВПЧ с возрастом и полом. Описаны различия вирусной нагрузки в зависимости от типа ВПЧ.

Ключевые слова: рак шейки матки, вирус папилломы человека, вирусная нагрузка, носительство ВПЧ, скрининг ВПЧ.

Вклад авторов. Донников А.Е., Маркелов М.И., Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Котельникова А.В.З, Ворошилина Е.С., Плотко Е.Э., Белохвостикова Т.С., Бондарева В.П., Черникова М.А., Ващенко С.Н., Черникова В.В., Станкевич Л.И., Хасина М.Ю., Галкина И.С.: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Донников А.Е., Маркелов М.И., Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Котельникова А.В., Ворошилина Е.С., Плотко Е.Э., Белохвостикова Т.С., Бондарева В.П., Черникова М.А., Ващенко С.Н., Черникова В.В., Станкевич Л.И., Хасина М.Ю., Галкина И.С. Анализ распространенности и вирусной нагрузки различных типов вируса папилломы человека в регионах Российской Федерации. Акушерство и гинекология. 2019; 4: 39–47. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.4.39-47>

A.E. DONNIKOV¹, M.I. MARKELOV², T.YU. PESTRIKOVA³, E.A. YURASOVA³,
A.V. KOTELNIKOVA³, E.S. VOROSHILINA^{4,5}, E.E. PLOTKO⁴, T.S. BELOKHVOSTIKOVA⁶,
V.P. BONDAREVA⁷, M.A. CHERNIKOVA⁸, S.N. VASHCHENKO⁸,
V.V. CHERNIKOVA⁸, L.I. STANKEVICH^{9,10}, M.YU. KHASINA¹¹, I.S. GALKINA^{12,13}

ANALYSIS OF THE PREVALENCE AND VIRAL LOAD OF DIFFERENT HUMAN PAPILLOMAVIRUS TYPES IN THE REGIONS OF THE RUSSIAN FEDERATION

¹Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

³Far Eastern State Medical University, Ministry of Health of Russia, Khabarovsk

⁴«Harmony» Medical Center, Yekaterinburg

⁵Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg

⁶Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Branch,

Russian State Medical Academy of Continuing Postgraduate Education, Irkutsk

⁷Department of Laboratory Diagnosis, Stavropol Territory Clinical Consulting and Diagnostic Center, Stavropol

⁸Diagnostic Center «Asklepiy Laboratory Diagnosis», Vladivostok

⁹Gontard & Cie Group of Companies (Switzerland, Russia, United Arab Emirates)

¹⁰Labexa Group of Laboratories, France

¹¹Department of Fundamental Medicine, Far Eastern Federal University

¹²Central Research Institute of Health Organization and Informatization,

Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

¹³DNA-Technology Co., Moscow

Objective. To analyze the pattern of HPV carriage and the characteristics of viral load of HPV type 21 in different regions of the Russian Federation.

Subjects and methods. A total of 32,650 patients were surveyed. DNA samples collected by scraping the epithelium of the cervical canal (in women) or the urethra (in men) were analyzed using real-time PCR detection.

Results. At least one type of HPV was detected in 38.9% of the patients; two or more types were simultaneously identified in 32.8%. The largest proportion of patients with two or more types of HPV was observed in women aged less than 25 and 55-60 years and in men aged 50-55-years. The most common HPV type 16 was detected in 27.3% of HPV-positive men and 25.6% of women. HPV type 44 was found to be most common in the Far Eastern District and the North Caucasus Federal District; HPV types 52, 53, 58 were in the Volga Federal District. Higher viral load was more frequently detected in young women.

Conclusion. There were regional differences in the prevalence of HPV types. The carriage of more than one type of HPV was shown to be related to age and sex. Viral load differences according to the type of HPV were described.

Keywords: cervical cancer, human papillomavirus, viral load, HPV carriage, HPV screening.

Authors' contributions. Donnikov A.E., Markelov M.I., Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Kotelnikova A.V., Voroshilina E.S., Plotko E.E., Belokhvoshtikova T.S., Bondareva V.P., Chernikova M.A., Vashchenko S.N., Chernikova V.V., Stankevich L.I., Khasina M.Yu., Galkina I.S.: developing of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.

Conflict of interest. Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

Financing. The study was performed without external funding.

For citation: Donnikov A.E., Markelov M.I., Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Kotelnikova A.V., Voroshilina E.S., Plotko E.E., Belokhvoshtikova T.S., Bondareva V.P., Chernikova M.A., Vashchenko S.N., Chernikova V.V., Stankevich L.I., Khasina M.Yu., Galkina I.S. Analysis of the prevalence and viral load of different human papillomavirus types in the regions of the Russian Federation. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2019; (4): 39-47. (in Russian) <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.4.39-47>

Рак шейки матки (РШМ) занимает второе место в России и в мире среди онкологических заболеваний у женщин [1, 2]. По данным Минздрава России за 2016 год было зарегистрировано 10000 новых случаев заболевания РШМ среди трудоспособного женского населения, а число умерших женщин от РШМ составило 2900 [1].

В 95% случаев заболевания РШМ обнаруживаются высококанцерогенные типы вируса папилломы

человека (ВПЧ), в 70% случаев они являются причиной развития РШМ и предраковых патологических состояний [2, 3]. Проблема диагностики и лечения заболеваний, обусловленных ВПЧ, является актуальной в связи с резким ростом инфицированности населения данным возбудителем, значительной контагиозностью, разнообразной локализацией поражений и доказанной высокой онкогенностью определенных типов ВПЧ [4].

Вакцинация против ВПЧ является первичной профилактикой РШМ. Сегодня на рынке имеются несколько вакцин, различающихся спектром типов ВПЧ, на которые вырабатывается иммунитет. Считается, что в результате перекрестных реакций высока вероятность образования иммунитета и к некоторым другим типам ВПЧ. Однако, по мнению экспертов, значимый эффект в популяции наблюдается через 10–12 лет после начала систематической вакцинации, в связи с этим по-прежнему сохраняется необходимость во вторичной профилактике РШМ, особенно в России, где государственные программы вакцинации против ВПЧ отсутствуют.

Скрининг представляет основу вторичной профилактики РШМ, позволяя выявить ранние предраковые изменения эпителия цервикального канала. Наряду с традиционными скрининговыми тестами – PAP-тест и проба с уксусной кислотой, ВПЧ тестирование рекомендуется ВОЗ, как тест первого уровня, т.к. обладает большей клинической чувствительностью и позволяет увеличить межскрининговые интервалы, по сравнению с традиционным цитологическим скринингом [5].

Известно, что распространенность ВПЧ варьирует в зависимости от региона [6], что должно быть учтено при формировании скрининговой панели, однако использование разных диагностических систем не позволяет с достаточной точностью оценить вклад редко встречающихся типов в структуру носительства ВПЧ.

В литературе активно обсуждается диагностическая ценность определения вирусной нагрузки ВПЧ [4, 7, 8], а также клиническая значимость коинфицирования несколькими типами ВПЧ [9], однако, популяционные исследования в этой области практически отсутствуют.

Целью настоящего исследования является анализ распространенности различных типов ВПЧ и определение вирусной нагрузки при носительстве ВПЧ в регионах Российской Федерации.

Материал и методы

В настоящее время на рынке существует диагностическая панель компании ООО «ДНК-технология» HPV-Квант-21, позволяющая проводить генотипирование ВПЧ на 21 тип и дифференцировано оценивать вирусную нагрузку.

В данное многоцентровое исследование были включены деперсонализированные данные исследования пациентов, обратившихся в лаборатории – участники в период с 2010 по 2016 год для обследования с помощью HPV-Квант-21.

Материалом для исследования служили образцы ДНК, полученные из соскобов эпителия цервикального канала у женщин и уретры у мужчин. Всего было исследовано 32650 эпителиальных соскобов, полученных от пациентов, среди которых 31547 женщин и 1013 мужчин. Для анализа были отобраны 12703 пациента из общего числа обследуемых, у которых выявлен хотя бы один тип ВПЧ.

Материал для исследования (соскоб эпителиальных клеток из уретры или цервикального канала) перенесли в пластиковую пробирку объемом 1,5 мл с транспортной средой с помощью одноразового стерильного

зонда. Хранение и транспортировку материала осуществляли согласно действующим нормативным документам. Выделение ДНК проводили набором для выделения нуклеиновых кислот ПРОБА-ГС-ПЛЮС компании ООО «НПО ДНК-Технология», регистрационное удостоверение №ФСР 2010/08696. Генотипирование на 21 тип ВПЧ: 6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 44, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82 и определение вирусной нагрузки каждого типа ВПЧ проводили методом полимеразной цепной реакции с детекцией результатов в режиме реального времени с помощью набора реагентов компании ООО «НПО ДНК-Технология» HPV КВАНТ-21, регистрационное удостоверение №ФСР 2010/08811. Использовали детектирующий амплификатор ДТ-прайм согласно инструкции производителя ООО «НПО ДНК-Технология». При учете результатов использовали абсолютный тип анализа для оценки количества вирусных частиц в образце.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного пакета IBM SPSS Statistics версии 21.0.

Результаты и обсуждение

Средний возраст пациентов составил $29,5 \pm 8,6$ лет (женщин – $29,4 \pm 8,6$ лет; мужчин – $30 \pm 8,1$ лет). Поскольку в исследование пациенты включались по обращаемости, анализ распространенности носительства ВПЧ в данной выборке не проводился. Анализировалась только структура и вирусная нагрузка среди пациентов, у которых был обнаружен хотя бы один тип ВПЧ – 12026 женщин и 677 мужчин.

Для учета географических особенностей 12703 пациентов разделили на 8 групп согласно Федеральному округу (ФО), в котором проживал пациент: Дальневосточный – 3282 пациента, Северо-Западный – 108 пациентов, Северо-Кавказский – 87 пациентов, Сибирский – 120 пациентов, Уральский – 1732 пациента, Центральный – 7265 пациентов, Южный – 90 пациентов, Приволжский – 19 пациентов.

Структура носительства ВПЧ

Различия в структуре носительства ВПЧ в зависимости от пола

ВПЧ 16 типа является наиболее распространенным среди женщин и мужчин, он был выявлен у 27,3% ВПЧ-положительных мужчин и 25,6% женщин, что подтверждает результаты предыдущих исследований [10]. Наименее распространенным оказался 26 тип, он был выявлен у 0,7% мужчин и 0,9% женщин. Некоторые типы, такие как 6, 11, 44, 16, 18, 35, 39, 45, 51, 53, 56, 59, 66, 73 и 82, чаще встречаются среди мужчин. При сравнении структуры носительства ВПЧ среди мужчин и женщин статистически значимые различия наблюдались для всех типов, кроме ВПЧ 26, 33 и 58 типов (рис. 1).

Анализ распределения типов ВПЧ в регионах России показал, что во всех ФО наиболее распространенным является 16 тип ВПЧ. Разброс доли пациентов с выявленным 16 типом ВПЧ составил от 22,1% в

Центральном ФО до 31,6% – в Приволжском ФО. ВПЧ 44 типа наиболее распространен в Дальневосточном (19,4%) и Северо-Кавказском (19,5%) ФО, а наименьшая распространенность ВПЧ 44 типа была в Северо-Западном ФО (6,5%). Приволжский ФО отличается от остальных регионов высокой распространенностью ВПЧ 68 типа (22,1%), тогда как в остальных ФО доля пациентов с 68 типом не превышает 12%. Также в Приволжском ФО имела место большая распространенность 52 (15,8%), 53 (15,8%), 58 (15,9%) типов ВПЧ относительно остальных ФО. Интересно, что во всех регионах РФ распространенность ВПЧ 73 типа примерно одна и та же – 4,6–7,8%, однако, в Северо-Кавказском ФО доля пациентов с 73 типом ВПЧ равна 1,1%

Распределение пациентов по количеству выявленных типов ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР)

Распределение пациентов по количеству выявленных типов ВПЧ ВКР существенно не различается между мужчинами и женщинами (рис. 2), а также между пациентами из разных возрастных групп и разной территории проживания.

Во всех исследуемых группах наблюдается снижение доли пациентов с увеличением количества одновременно выявленных типов ВПЧ ВКР. У 67,2% пациентов был выявлен только один тип ВПЧ ВКР, у 18,7% пациентов было выявлено одновременно два типа ВПЧ ВКР, у 8,1% – три типа ВПЧ ВКР, у 3,4% – четыре типа ВПЧ ВКР, у 1,4% – пять типов ВПЧ ВКР, у 0,7% – шесть типов ВПЧ ВКР. Семь и более типов ВПЧ ВКР были выявлены в единичных случаях, однако, у двух пациентов было выявлено сразу 11 типов ВПЧ ВКР.

Возрастные особенности носительства ВПЧ

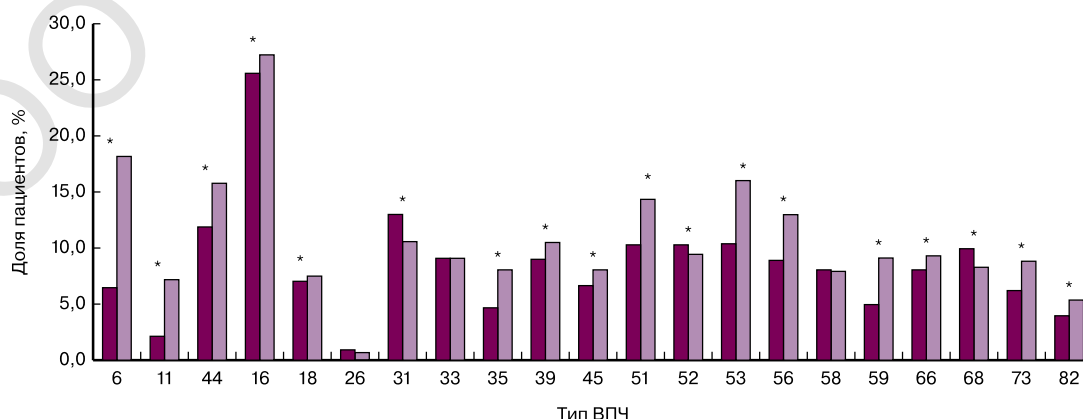
Пациенты были разбиты на 9 возрастных групп: до 25 лет (3188 (30,3%)); от 25 до 30 (3224 (30,6%)); от 30 до 35 (1946 (18,5%)); от 35 до 40 (1975 (9,3%)); от 40 до 45 (506 (4,8%)); от 45 до 50 (300 (2,8%)); от 50 до 55 (201 (1,9%)); от 55 до 60 (100 (0,9%)) и старше 60

лет (95 (0,9%)). У 2168 пациентов возраст на момент обследования не был указан. При анализе количества одновременно выявляемых типов ВПЧ показано, что наибольшая доля пациентов с двумя и более типами ВПЧ ВКР приходится на возрастные группы до 25 лет (38,6% среди женщин и 50,5% среди мужчин) и от 55 до 60 лет у женщин (41,3%), и от 50 до 55 лет у мужчин (71,4%). Как среди женщин, так и среди мужчин, видна тенденция к спаду встречаемости двух и более типов ВПЧ ВКР до 40–45 лет, и к возрастанию – от 45 до 60 лет (рис. 3). Предполагается, что это связано с тем, что дебют гетеросексуальных отношений у девушек и юношей, а также начало регулярных генитальных отношений приходится на 21 год. А также, по мнению ряда авторов, второй пик сексуальной активности у мужчин приходится на промежуток от 15 до 21 года, а среди женщин – на возраст равный 45 годам [11]. Другой возможной причиной наблюдаемых различий могут быть разные причины обращения к врачу в разные возрастные периоды. В зрелом возрасте к врачу чаще обращаются симптомные пациенты, тогда как среди молодых, больше «случайных», обратившихся по поводу репродуктивных проблем, подбора контрацептивов и т.п.

Это объясняет наличие двух характерных пиков в доле пациентов с двумя и более выявленными типами ВПЧ ВКР. Доля мужчин, у которых выявлено более одного типа ВПЧ ВКР больше, по сравнению с женщинами на 0,9–38,6% в зависимости от возраста, что, возможно, объясняется более высокой половой активностью среди мужчин. Интересно, что наибольшая доля мужчин с двумя и более генотипами ВПЧ ВКР приходится на возрастную группу от 50 до 55 лет и составляет 71,4%.

Учитывая значимое влияние возраста на носительство ВПЧ, был проведен ROC-анализ для определения критического возраста, при котором различия в структуре носительства ВПЧ наиболее выражены. По результатам анализа пороговым значением является возраст 27 лет, соответственно все пациенты были разделены на подгруппы по возра-

Рис. 1. Структура носительства ВПЧ у мужчин и женщин



* – статистически значимые различия между группами ($p < 0,05$).

■ Женщины ■ Мужчины

сту до 27 лет и от 27 лет. Примечательно, что пороговый возраст, соответствующий наибольшим различиям в структуре носительства ВПЧ, полученный в нашем исследовании с помощью математического анализа, хорошо соответствует рекомендациям, определяющим минимальный возраст с которого целесообразно проводить скрининг ВПЧ для профилактики РШМ. По разным рекомендациям, этот возраст соответствует 25–30 годам [12].

Интересно, что наибольшие различия наблюдались в носительстве ВПЧ низкого онкогенного риска между мужчинами и женщинами в обеих возрастных подгруппах, тогда как для ВПЧ ВКР наиболее значимыми были возрастные особенности (рис. 4).

Особенности вирусной нагрузки

При оценке вирусной нагрузки анализировались только носители соответствующего типа вируса. В целом (без учета возраста), вирусная нагрузка

определенного типа ВПЧ у мужчин и женщин существенно не различалась. Исключение составил 68 тип, характеризующийся более высокой вирусной нагрузкой у женщин – 3,4 (2,4–4,8) [LogГЭ/обр], чем у мужчин – 2,7 (2,1–3,8) [LogГЭ/обр]. Однако, при детальном анализе обращали на себя внимание различия в величине вирусной нагрузки в различных подгруппах пациентов (таблица).

Примечательно, что в большинстве случаев у женщин более высокая вирусная нагрузка наблюдалась до 27 лет, тогда как риск развития РШМ в этой возрастной группе достоверно ниже. Полученные нами результаты согласуются с мнением ряда зарубежных авторов, которые призывают с большой осторожностью относиться к клинической интерпретации вирусной нагрузки [4, 7, 8]

Также были проанализированы гистограммы распределения носителей каждого типа ВПЧ по величине вирусной нагрузки. Это распределение

Рис. 2. Распределение пациентов по количеству одновременно выявленных типов ВПЧ ВКР по полу

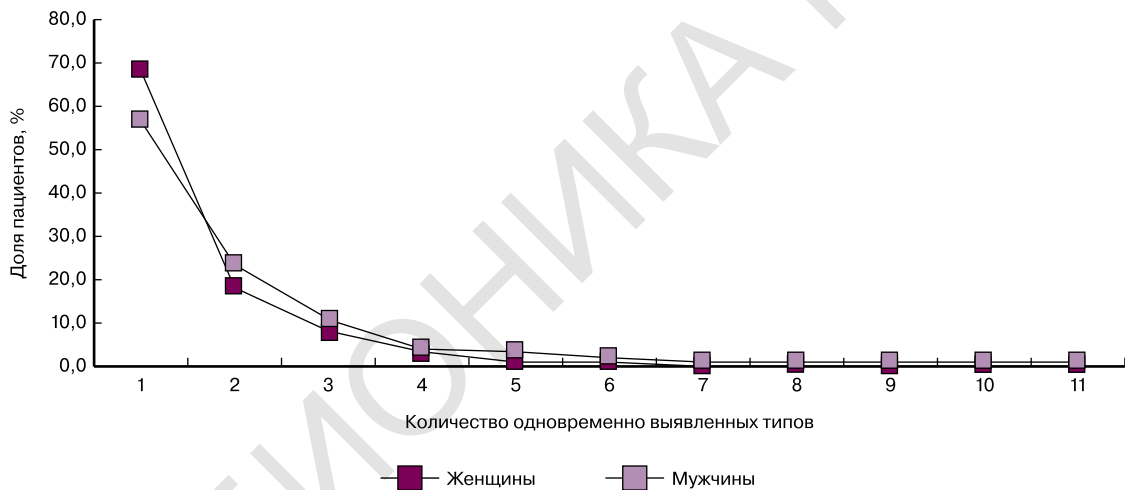
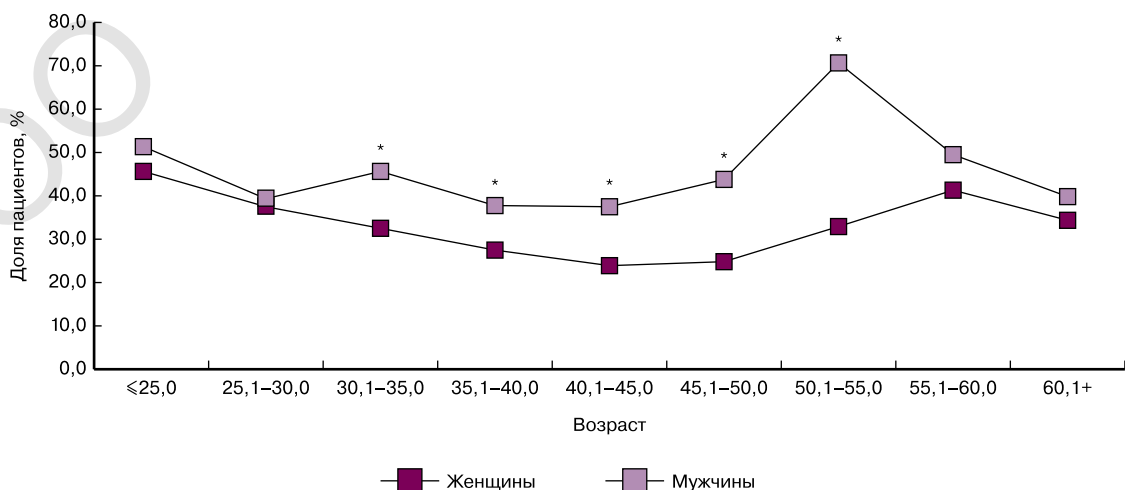


Рис. 3. Доля пациентов разного пола, у которых выявлено более одного типа ВПЧ ВКР в зависимости от возраста



* – статистически значимые различия между мужчинами и женщинами в соответствующей возрастной группе (p<0,05).

отличалось от нормального для всех типов ВПЧ, при этом, например, для ВПЧ 16 и 18 типов имело место двугорбое распределение с пиками, соответствующими 10^2-10^3 и 10^5-10^6 ГЭ/обр., тогда как для ВПЧ 6 и ВПЧ 53 наблюдался только один ярко выраженный пик в области 10^2-10^3 ГЭ/обр. для ВПЧ 6 и 10^3-10^4 ГЭ/обр. для ВПЧ 53. (рис. 5).

Это может быть связано с особенностями биологии разных типов ВПЧ. С практической точки зрения важно учитывать, что поскольку ВПЧ 6 чаще всего встречается в небольшом количестве, это накладывает повышенные требования к чувствительности тест-систем для качественного определения этого типа.

Таблица. Вирусная нагрузка по каждому типу ВПЧ в зависимости от пола и возраста

Тип ВПЧ	Вирусная нагрузка, Log(ГЭ/обр.)						Различия между мужчинами и женщинами, p	
	Женщины			Мужчины			До 27 лет	От 27 лет
	До 27 лет	После 27 лет	Различия по возрасту, p	До 27 лет	После 27 лет	Различия по возрасту, p		
HPV6	4,6 (3,1-6,4) n=338	3,9 (2,9-5,4) n=357	0,0002	5,0 (3,3-6,9) n=42	4,3 (2,9-5,7) n=81	NS	NS	NS
HPV11	5,5 (4,1-6,9) n=104	4,6 (3,7-6,5) n=115	0,0326	4,4 (3,6-6,3) n=18	4,7 (3,8-5,8) n=30	NS	NS	NS
HPV44	4,0 (3,0-5,0) n=461	3,8 (2,8-4,8) n=784	0,0379	3,4 (3,4-2,5) n=24	3,2 (2,6-4,1) n=79	NS	0,0059	0,0003
HPV16	4,8 (3,3-6,0) n=1147	4,8 (3,1-6,1) n=1332	NS	3,7 (2,6-4,8) n=48	4,1 (3,0-5,2) n=106	NS	0,0005	0,0008
HPV18	4,2 (2,8-5,7) n=321	3,6 (2,6-5,3) n=362	0,0030	4,2 (2,7-5,6) n=11	4,1 (3,6-5,5) n=32	NS	NS	NS
HPV26	3,9 (2,9-5,8) n=43	3,6 (2,5-5,2) n=42	NS	3,3 (2,5-4,0) n=2	5,2 (3,8-6,5) n=2	NS	NS	NS
HPV31	5,0 (3,8-6,3) n=560	4,6 (3,4-5,8) n=693	0,00008	3,6 (2,8-4,9) n=19	3,8 (3,1-4,9) n=44	NS	0,0017	0,0122
HPV33	4,5 (3,3-6,0) n=387	4,8 (3,4-5,9) n=484	0,0006	3,8 (3,5-4,6) n=14	4,0 (2,9-5,1) n=39	NS	NS	NS
HPV35	4,7 (3,6-5,8) n=204	4,3 (3,0-5,5) n=244	0,0122	4,7 (3,9-5,0) n=9	4,0 (2,8-4,9) n=38	NS	NS	NS
HPV39	4,1 (3,0-5,8) n=425	3,7 (2,7-5,4) n=433	0,0079	3,3 (3,0-4,2) n=19	3,8 (2,8-5,7) n=42	NS	NS	NS
HPV45	4,5 (3,2-5,7) n=275	4,5 (3,0-5,5) n=362	NS	2,7 (2,5-4,5) n=12	3,9 (2,5-4,4) n=36	NS	0,0282	0,0046
HPV51	4,9 (3,8-6,3) n=522	4,4 (3,5-6,2) n=462	0,0042	3,9 (3,5-4,6) n=22	4,2 (3,6-5,2) n=61	NS	0,0078	NS
HPV52	5,4 (4,2-6,5) n=462	5,2 (4,0-6,4) n=509	NS	4,7 (3,6-5,6) n=12	4,5 (3,9-5,3) n=40	NS	NS	0,0037
HPV53	4,5 (3,5-5,7) n=476	4,4 (3,6-5,7) n=499	NS	4,3 (3,4-4,9) n=31	4,0 (3,4-4,9) n=63	NS	NS	0,0064
HPV56	4,8 (3,7-6,3) n=405	4,5 (3,4-6,0) n=460	NS	3,7 (3,4-4,4) n=21	4,2 (3,5-5,4) n=56	NS	0,0114	NS
HPV58	4,2 (2,9-5,6) n=379	3,7 (2,5-5,2) n=425	0,0093	4,0 (2,8-4,5) n=13	4,2 (3,0-4,8) n=32	NS	NS	NS
HPV59	4,9 (3,5-6,4) n=244	3,9 (3,1-5,7) n=225	0,00006	4,7 (3,7-5,2) n=18	3,8 (3,3-4,9) n=33	NS	NS	NS
HPV66	4,8 (3,7-6,2) n=374	4,7 (3,6-6,1) n=396	NS	4,1 (3,2-4,9) n=15	4,1 (3,5-5,0) n=40	NS	0,045	NS
HPV68	3,7 (2,7-5,0) n=369	3,2 (2,4-4,6) n=569	0,0002	2,3 (2,0-2,6) n=6	2,8 (2,2-4,3) n=42	NS	NS	NS
HPV73	4,2 (3,2-5,5) n=313	3,7 (2,7-4,9) n=303	0,0006	3,4 (3,4-2,4) n=23	3,6 (2,7-4,6) n=25	NS	NS	NS
HPV82	4,3 (3,4-6,1) n=185	3,8 (3,1-5,1) n=189	0,004	3,4 (2,7-3,8) n=9	4,0 (3,6-4,4) n=21	NS	0,0248	NS

* - NS – статистически незначимые различия.

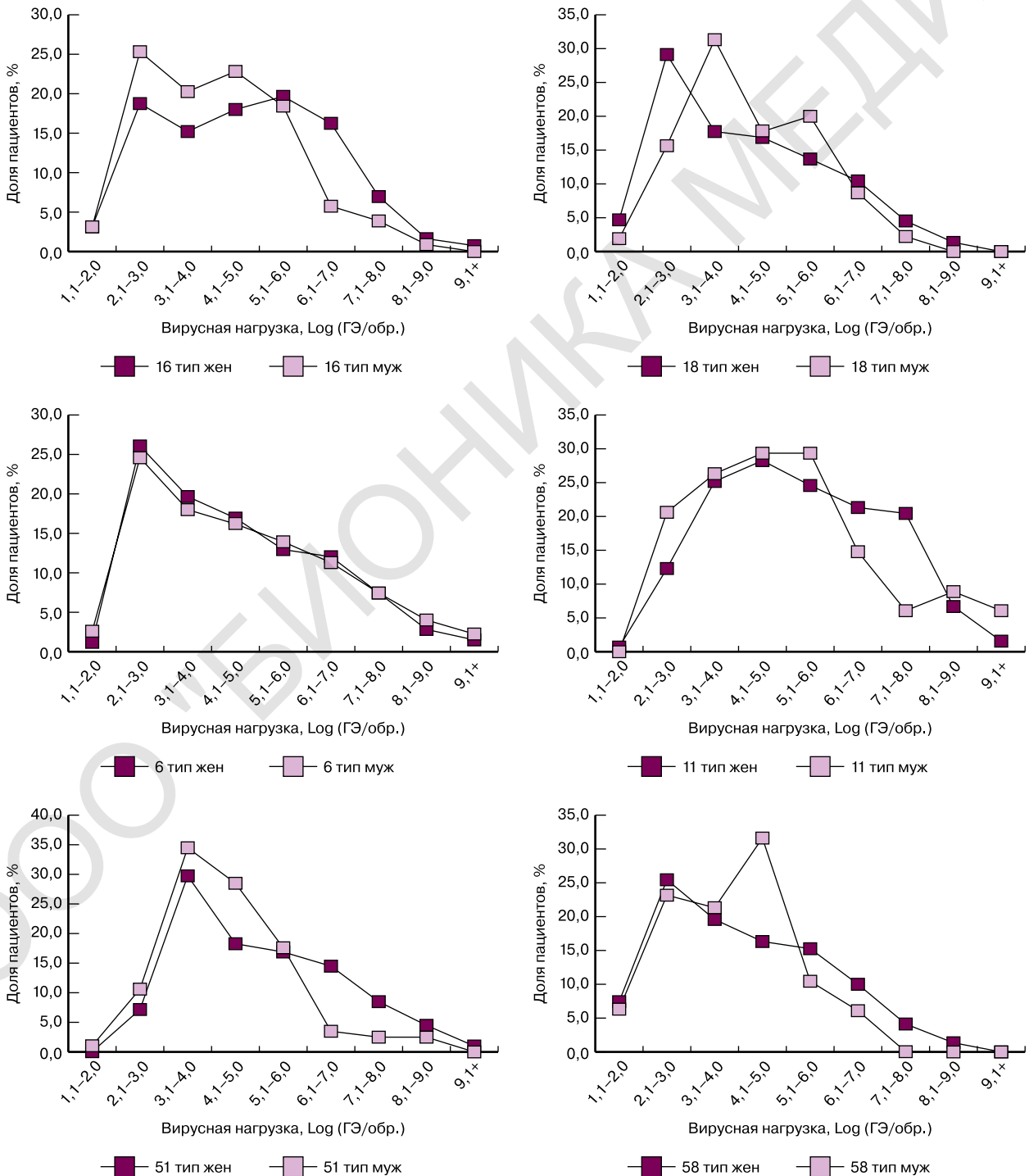
Заключение

Впервые с помощью единой диагностической панели на большой выборке была изучена структура носительства ВПЧ и особенности вирусной нагрузки 21 типа ВПЧ в различных регионах Российской Федерации. Выявлены межрегионарные различия в распространенности ряда типов ВПЧ, что должно учитываться при выборе диагностической платформы для скрининга ВПЧ.

Выявлена зависимость доли носителей более одного типа ВПЧ с возрастом пациента, что может быть связано с изменением сексуальной активности. Среди мужчин доля носителей более одного типа ВПЧ выше, чем среди женщин.

В исследовании не оценивалась цитологическая картина, что не позволяет сделать какой-либо определенный вывод о клиническом и/или прогностическом значении вирусной нагрузки. Тем не менее, в большинстве случаев более высокая вирусная

Рис. 5. Распределение носителей ВПЧ 16, 18, 6, 11, 51, 58 типов в зависимости от величины вирусной нагрузки



нагрузка наблюдалась у молодых женщин, для которых риск РШМ достоверно ниже. При этом, несмотря на статистически значимые различия в вирусной нагрузке между группами, индивидуальные значения колеблются в широких пределах, что приводит к частичному перекрытию межквартильных интервалов. Вышесказанное необходимо учитывать при оценке вирусной нагрузки у конкретной пациентки. Учитывая различия в распределении вирусной нагрузки, характерные для разных типов ВПЧ, можно сделать вывод о необходимости дифференцированного подхода для различных типов вируса, что, безусловно, требует дальнейших исследований.

Литература/References

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V., ed. Malignant neoplasms in Russia in 2016 (morbidity and mortality). M.: Moscow them. P.A. Herzen branch of the FSUE «NMITS of radiology» of the Ministry of Health of Russia; 2018. (in Russian)].
2. ВОЗ. Вирус папилломы человека (ВПЧ) и рак шейки матки. Информационный бюллетень № 380. Март 2015. [WHO. Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer. Newsletter number 380. March 2015. (in Russian)].
3. Суламанидзе Л.А., Назарова Н.М., Прилепская В.Н., Бурменская О.В., Демура Т.А., Гордеев С.С., Чупрынин В.Д., Трофимов Д.Ю. Результаты ВПЧ-генотипирования эпителия шейки матки и анальной области у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями. Гинекология. 2016; 18(1): 45-8. [Sulamanidze L.A., Nazarova N.M., Prilepskaya V.N., Burmenskaya O.V., Demura T.A., Gordeev S.S., Chuprynin V.D., Trofimov D.Yu. The results of HPV genotyping of the epithelium of the cervix and anal region in patients with cervical intraepithelial neoplasias. Gynecology. 2016; 18 (1): 45-8. (in Russian)].
4. Del Río-Ospina L., Soto-DE León S.C., Camargo M., Sánchez R., Moreno-Pérez D.A., Pérez-Prados A. et al. Multiple high-risk HPV genotypes are grouped by type and are associated with viral load and risk factors. Epidemiol. Infect. 2017; 145(7): 1479-90.
5. ВОЗ. Комплексная профилактика рака шейки матки и борьба с ним — здоровое будущее для девочек и женщин. ВОЗ; 2013: 6-8. [WHO. Comprehensive prevention and control of cervical cancer is a healthy future for girls and women. WHO; 2013: 6-8. (in Russian)].
6. Bruni L., Barrionuevo-Rosas L., Albero G., Serrano B., Mena M., Gómez D. et al. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human papillomavirus and related diseases in the world. Summary Report July 2017.
7. Cao M., Shah W., Qi J., Zhou Y., Wang Y., Chen H. Prognostic significance of human papillomavirus viral load in correlation with different therapeutic modalities in cervical cancer patients. Pathol. Res. Pract. 2016; 212(9): 804-10.
8. Luo H., Belinson J.L., Du H., Liu Z., Zhang L., Wang C. et al. Evaluation of viral load as a triage strategy with primary high-risk human papillomavirus cervical cancer screening. J. Low. Genit. Tract Dis. 2017; 21(1): 12-6.
9. Liu J., Liu W., Liu Y., Zhou X., Zhang Z., Sun Z. Prevalence of microorganisms co-infections in human papillomaviruses infected women in Northern China. Arch. Gynecol. Obstet. 2016; 293(3): 595-602.
10. Назарова Н.М., Бурменская О.В., Суламанидзе Л.А., Прилепская В.Н., Павлович С.В., Трофимов Д.Ю. Распространенность типов вируса папилломы человека аногенитальной области у пациенток с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки. Акушерство и гинекология. 2015; 12: 89-96. [Nazarova N.M., Burmenskaya O.V., Sulamanidze L.A., Prilepskaya V.N., Pavlovich S.V., Trofimov D.Yu. The prevalence of types of human papillomavirus anogenital area in patients with HPV-associated diseases of the cervix. Obstetrics and gynecology. 2015; 12: 89-96. (in Russian)].
11. Ильин Е. П. Дифференциальная психофизиология мужчины и женщины. СПб.: Питер; 2007. [Ilyin E.P. Differential psychophysiology of men and women. SPb.: Piter; 2007. (in Russian)].
12. Сычева Е.Г., Назарова Н.М., Прилепская В.Н., Бурменская О.В. «Малые» формы поражения шейки матки, ассоциированные с вирусом папилломы человека: диагностика, мониторинг, прогноз. Акушерство и гинекология. 2017; 9: 34-9. [Sycheva EG, Nazarova N.M., Prilepskaya V.N., Burmenskaya O.V. «Small» forms of cervical lesions associated with the human papilloma virus: diagnosis, monitoring, prognosis. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and gynecology. 2017; 9: 34-9. (in Russian)].

Поступила 21.06.2018

Принята в печать 22.06.2018

Received 21.06.2018

Accepted 22.06.2018

Сведения об авторах:

Донников Андрей Евгеньевич, к.м.н., заведующий лабораторией молекулярно-генетических методов ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: a_donnikov@oparina4.ru

Маркелов Михаил Игоревич, студент РНИМУ им Н.И. Пирогова Минздрава России, медико-биологический факультет, отделение медицинской биохимии.

Адрес: 119021, Россия, Москва, Большая Пироговская ул. 9а. E-mail: m.markelov1994@mail.ru

Пестрикова Татьяна Юрьевна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО Дальневосточный государственный медицинский университет

Минздрава России. Адрес: 680000, Россия, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35. Телефон: 8 (914) 771-93-83. E-mail: typ50@rambler.ru

Юрасова Елена Анатольевна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО Дальневосточный государственный медицинский университет

Минздрава России. Адрес: 680000, Россия, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35. Телефон: 8 (962) 583-82-55. E-mail: urasova@yandex.ru

Котельникова Анастасия Владимировна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО Дальневосточный государственный медицинский университет

Минздрава России. Адрес: 680000, Россия, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35. Телефон: 8 (924) 405-57-77. E-mail: tempo-m@mail.ru

Ворошилина Екатерина Сергеевна, д.м.н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, заведующая

лабораторией ООО МФЦ «Гармония». Адрес: 620142, Россия, Екатеринбург, ул. Фурманова, д. 30. Телефон: 8 (343) 251-08-76. E-mail: voroshilina@gmail.com

Плотко Евгений Эдуардович, д.м.н., главный врач ООО Медико-фармацевтический центр «Гармония».

Адрес: 620142, Россия, Екатеринбург, ул. Твритина 16. Телефон: 8 (343) 251-08-76. E-mail: plotko@g-mc.ru

Белохвостикова Татьяна Сергеевна, д.м.н., заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики Иркутской государственной медицинской академии

последипломного образования – филиала Российской медицинской академии непрерывного медицинского образования, медицинский директор лаборатории

«ЮниЛаб-Иркутск». Адрес: 664079, Россия, Иркутск, м-н Юбилейный, 100. Телефон: 8 (964) 105-66-88. E-mail: Belohvostikova2011@yandex.ru

Бондарева Валентина Петровна, к.м.н., заведующая отделением лабораторной диагностики АНМО «Ставропольский краевой клинический

консультативно-диагностический центр». Адрес: 355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Ленина, 304. Телефон: 8 (8652) 35-85-42. E-mail: nakldc@skkdc.ru

Черникова Мария Анатольевна, врач КЛД, заведующая отделением клинической лабораторной диагностики ООО ДЦ «Лабораторная

диагностика – Асклепий». Адрес: 690033, Россия, г. Владивосток, ул. Гамарника 36. Телефон: 8 (423) 202-30-03. E-mail: skibam@bk.ru

Ващенко Светлана Николаевна, д.м.н., врач гинеколог-эндокринолог, ООО ДЦ «Лабораторная диагностика – Асклепий».

Адрес: 690033, Россия, г. Владивосток, ул. Гамарника 36. Телефон: 8 (423) 202-30-03. E-mail: svetlanaasklepiy@mail.ru

Чернышова Виктория Викторовна, биолог, магистр по направлению биология. ООО ДЦ «Лабораторная диагностика – Асклепий».

Адрес: 690033, Россия, г. Владивосток, ул. Гамарника 36. Телефон: 8 (423) 202-30-03. E-mail: viktoriachern@mail.ru

Станкевич Любовь Ивановна, к.м.н., медицинский директор группы компаний Gontard & Cie (Швейцария, Россия, ОАЭ).
Адрес: 125009, Россия, г. Москва, ул. Тверская, д.9; заместитель директора медицинского департамента группы лабораторий Labexa Group (Франция).
Адрес: 33600, Pessac, France, 208 avenue Pasteur. Телефон: 8 (903) 115-70-05. E-mail: Lubov.stan@gmail.com
Хасина Мария Юрьевна, к.м.н., директор по медицинскому развитию, ООО «Юнилаб».
Адрес: 690105, Россия, г. Владивосток, ул. Бородинская 46/50; доцент, школа биомедицины Дальневосточного Федерального Университета.
Адрес: 690922, Россия, Приморский край, о. Русский, п. Аякс 10, кампус ДВФУ. E-mail: 2985823@mail.ru
Галкина Ирина Сергеевна, к.х.н., с.н.с., ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, директор по маркетингу ООО «ДНК-Технология».
Адрес: 117587, Россия, г. Москва, Варшавское ш., д. 125Ж, корп. 6. Телефон: 8 (495) 980-45-55. E-mail: Galkina@dna-technology.ru

About the authors:

Donnikov, Andrey Y., PhD, head of the laboratory of the molecular-genetics methods, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of Russia. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str. 4. E-mail: a_donnikov@oparina4.ru
Markelov, Mikhail I., student, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Medical-Biological Department, division of the medical biochemistry. 119021, Russia, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str. 9a. E-mail: m.markelov1994@mail.ru
Pestrikova, Tatyana Yu., MD, professor, head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Far Eastern State Medical University the Ministry of health of the Russian Federation. 680000, Russia, Khabarovsk, Muraviev-Amur str. 35. Tel.: +79147719383. E-mail: typ50@rambler.ru
Yurasova, Elena A., MD, professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Far Eastern State Medical University, Ministry of Health of Russia. 680000, Russia, Khabarovsk, Muraviev-Amur str. 35. Tel.: +79625838255. E-mail: urasovaea@yandex.ru
Kotelnikova, Anastacia V., assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Far Eastern State Medical University, Ministry of Health of Russia. 680000, Russia, Khabarovsk, Muraviev-Amur str. 35. Tel.: +79244055777. E-mail: tempo-m@mail.ru
Voroshilina, Ekaterina S., MD, assistant professor, Ural State Medical University, Medical center «Garmonia». 620026, Russia, Ekaterinburg, Tveritina str. 16. Tel.: +73432510876. E-mail: voroshilina@gmail.com
Plotko, Evgeny E., MD, chief doctor of Medical Center «Harmony». 620026, Russia, Ekaterinburg, Tveritina str. 16. Tel.: +73432510876. E-mail: plotko@garmonia-mc.ru
Belohvostikova, Tatiana S., MD, head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical Academy. 664079, Russia, Irkutsk, Yubilejny dis., 100. E-mail: Belohvostikova2011@yandex.ru
Bondareva, Valentina P., MD, head of Laboratory Diagnostics Department, Stavropol Regional Clinical Consultative and Diagnostic Center. 355017, Russia, Stavropol city, Lenina str. 304. Tel.: +78652358542. E-mail: akldc@skkdc.ru
Chernikova, Maria A., head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, DC «Laboratory diagnostics – Asclepius». 690033, Russia, Vladivostok, Gamarnik str. 3b. Tel.: +74232023003. E-mail: skibam@bk.ru
Vashchenko, Svetlana N., MD, gynecologist-endocrinologist, DC «Laboratory diagnostics – Asclepius». 690033, Russia, Vladivostok, Gamarnik str. 3b. Tel.: +7 4232023003. E-mail: svetlanaasklepiy@mail.ru
Chernikova, Viktoriya V., biologist, DC «Laboratory diagnostics – Asclepius». 690033, Russia, Vladivostok, Gamarnik str. 3b. Tel.: +74232023003. E-mail: viktoriachern@mail.ru
Stankevich, Liubov I., MD, Gontard & Cie Group (Switzerland, Russia, UAE) Group Medical Director. 125009, Russia, Moscow, Tverskaya str. 9; Group Labexa, Biologie medicale, Deputy Director Medical Affairs of group. 33600, Pessac, France, 208 avenue Pasteur. Телефон: +79031157005. E-mail: Lubov.stan@gmail.com
Khasina, Maria Yu., PhD, medical development director, LLC «Unilab». 690105, Russia, Vladivostok, Borodinskaya str. 46/50; associate professor, School of Biomedicine, Far Eastern Federal University. 690922, Russia, Primorsky Krai, Fr. Russian, Ajax 10, FEFU campus. E-mail: 2985823@mail.ru
Galkina, Irina S., PhD in chemistry, Senior Researcher, Central Research Institute of Health Organization and Informatization; Chief Marketing Officer of the Company DNA-Technology Co. 117587, Russia, Moscow, Varshavskoe shosse (high-way), 125Zh, Bld. 6, fl. 5. Tel.: +74959804555. E-mail: Galkina@dna-technology.ru