

2. Киселев, В. И. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы / В. И. Киселев, О. И. Киселев // Цитокины и воспаление. — 2003. — Т. 2, № 4. — С. 313–318.
3. Прилепская, В. Н. Значение вируса папилломы человека в развитии диспластических процессов шейки матки / В. Н. Прилепская, Н. И. Кондриков, Т. Н. Бебнева // Гинекология. — 2000. — Т. 2, № 3. — С. 80–82.
4. Современные диагностические возможности в определении предрока и рака шейки матки (обзор литературы) / Ю. И. Подистов [и др.] // Цитология. — 2003. — № 3. — С. 15–24.
5. Странадко, Е. Ф. Исторический очерк развития фотодинамической терапии / Е. Ф. Странадко // Лазерная медицина. — 2002. — Т. 6, № 1. — С. 4–8.
6. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of photodynamic therapy using 5-aminolevulinic acid for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia / A. A. Barnett [et. al.] // Int. J. Cancer. — 2003. — Vol. 103, № 6. — P. 829–832.
7. Clinical pharmacokinetics of the PDT photosensitizers porfimer sodium (Photofrin), 2-[1-hexyloxyethyl]-2-devinyl pyrropheophorbide-a (Photochlor) and 5-ALA-induced protoporphyrin IX / D.A. Bellnier [et. al.] // Lasers Surg. Med. — 2006. — № 38. — P. 439–444.
8. Cold-knife conization versus photodynamic therapy with topical 5-aminolevulinic acid (5-ALA) in cervical intraepithelial neoplasia (CIN) II with associated human papillomavirus infection: a comparison of preliminary results / K. Bodner [et. al.] // Anticancer Res. — 2003. — № 23. — P. 1785–1788.
9. High grade cervical intraepithelial neoplasia and viral load of high-risk human papillomavirus: significant correlations in patients of 22 years old or younger / Y. Xu [et al.] // Int. J. Clin. Exp. Pathol. — 2009. — Vol. 2, № 2. — P. 169–175.
10. Human papillomavirus infection and the primary and secondary prevention of cervical cancer / D. R. Lowy [et al.] // Cancer. — 2008. — Vol. 113, № 7. — P. 1980–1993.
11. High-grade cervical disease in adolescents with HIV / L. S. Massad [et al.] // J. Low. Genit. Tract. Dis. — 2008. — Vol. 12, № 3. — P. 199–203.
12. Kiseljov, F. Cellular and molecular biological aspects of cervical intraepithelial neoplasia / F. Kiseljov, O. Sakharova, T. Kondratjeva // Int. Rev. Cell. Mol. Biol. — 2008. — Vol. 271. — P. 35–95.
13. Krishnan, A. Malignancies in women with HIV infection / A. Krishnan, A. M. Levine // Womens Health (Lond Engl). — 2008. — Vol. 4, № 4. — P. 357–368.
14. Photodynamic therapy / T. J. Dougherty [et. al.] // J. Natl. Cancer Inst. — 1998. — № 90. — P. 889–905.
15. Hillemanns, P. Photodynamic therapy in women with cervical intraepithelial neoplasia using topically applied 5-aminolevulinic acid / P. Hillemanns // Int. J. Cancer. — 1999. — Vol. 81, № 1. — P. 34–38.
16. Negative cone biopsies. A reappraisal / E. Diakomanolis [et. al.] // J. Reprod. Med. — 2003. — Vol. 48, № 8. — P. 617–621.
17. Sasieni, P. How many cervical cancers are prevented by treatment of screen-detected disease in young women / P. Sasieni, A. Castanon, D. M. Parkin // Int. J. Cancer. — 2009. — Vol. 124, № 2. — P. 461–464.
18. Wheeler, C. M. Natural history of human papillomavirus infections, cytologic and histologic abnormalities and cancer / C. M. Wheeler // Obstet. Gynecol. Clin. North Am. — 2008. — Vol. 4, № 4. — P. 519–536.

УДК 616-006.6-07-084

### ПЕРВЫЙ ОПЫТ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ ОНКОБЕЛКОВ E6/E7 ВПЧ 16 ТИПА ПРИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОМ ОСМОТРЕ

Г. В. Костевич, И. А. Косенко

Республиканский научно-практический центр онкологии  
и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, г. Минск

В статье приведены результаты исследования онкобелков E6/E7 ВПЧ 16 типа в образцах эпителия шейки матки, полученных у 82 пациенток в результате выявленной кольпоскопически патологии шейки матки при проведении профилактического осмотра. Установлено, что 39,0 % обследованных инфицированы вирусом папилломы, причем 78,1 % из них имеют ВПЧ в клинически значимой концентрации и у каждой второй — доминирующим является ВПЧ 16 типа. Экспрессия онкобелков E6/E7 ВПЧ 16 типа обнаружена в 66,7 ± 12,2 % случаев, что составило 12,2 % всей группы исследования. В связи с этим сделаны выводы, что при проведении профилактических осмотров с целью диагностики субклинических форм ВПЧ-инфекции шейки матки целесообразно применение кольпоскопии с последующим ВПЧ-исследованием (генотипирование ВПЧ, оценка уровня вирусной нагрузки, определение экспрессии онкобелков) по показаниям, т.к. каждая десятая практически здоровая женщина, имеющая кольпоскопические признаки вирусного поражения эпителия шейки матки, входит в группу высокого риска по развитию РШМ в связи с наличием ВПЧ 16 типа и синтезом в клетках эпителия шейки матки вирусных белков, обладающих канцерогенной активностью.

**Ключевые слова:** профилактический осмотр, ВПЧ, онкобелки E6/E7.

### FIRST EXPERIENCE OF THE DETECTION OF THE HPV E6/E7 ONCOPROTEINS EXPRESSION IN A PROPHYLACTIC EXAMINATION

G. V. Kostevich, I. A. Kosenko

Republican Scientific Research Centre of Oncology and Medical Radiology  
named after N. N. Alexandrov, Minsk

In the article there are investigation results of the HPV 16 E6/E7 oncoproteins, detected by means of colposcopy in the pathological samples of cervical epithelium, taken from 82 patients during prophylactic examinations. It has been ascertained, that of the examined women, 39,0 % are HPV positive, and 78,1 % reveal HPV in the clinically significant concentration, the HPV 16 predominates in each second. The HPV 16 E6/E7 oncoproteins expression was detected in 66,7 ± 12,2 % cases, which made up 12,2 % of the whole investigation group. In connection with this, the conclusions have been made, that it is reasonable to use colposcopy with the subsequent HPV investigation (HPV genotyping, evaluation of viral load level, detection of oncoproteins expression) during prophylactic examinations for diagnostics of subclinical forms of the HPV infection of the cervix. As each tenth of practically healthy women, having colposcopic features of the viral lesion of the cervical epithelium, due to the presence of the HPV 16 and synthesis of viral proteins in the cervical epithelium cells, possessing carcinogenic activity, is in the high risk group of the development of cervical cancer.

**Key words:** prophylactic examination, HPV, E6/E7 oncoproteins.

В настоящее время ведущая роль в этиологии рака шейки матки (РШМ) отводится папилломавирусам человека (ВПЧ) высокоонкогенного типа. По данным многочисленных исследований, наиболее часто причиной неоплазии являются ВПЧ 16 и 18 типов.

До недавнего времени диагноз РШМ устанавливался на основании клинических данных, результатов цитологического и гистологического исследований и, как правило, уже в стадии инвазивного процесса. Диагностика субклинических и латентных форм ВПЧ-инфекции стала возможна только с внедрением в практику молекулярно-биологических методов исследования, в частности, полимеразно-цепной реакции (ПЦР), что позволило не только эффективно выявлять ВПЧ, но и изучать стадии инфекционного процесса, а также осуществлять контроль качества лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний [4, 5, 8].

Изучение механизмов развития папилломавирусной инфекции показало, что инфекционный процесс имеет две стадии: стадию репродуктивного размножения вируса и стадию интегративной инфекции, когда ДНК вируса встраивается в геном инфицированных клеток. Первая стадия является обратимой, и у многих инфицированных наступает спонтанная ремиссия. Стадия интегративной инфекции является первым шагом к опухолевому перерождению клетки и часто заканчивается развитием карциномы [2, 9].

Ключевым событием в малигнизации клеток является интеграция вируса в геном клеток эпителия, в результате чего в эпителиальных клетках с интегрированной формой ВПЧ развивается сверхэкспрессия генов E6 и E7 [2, 7]. Установлено, что интеграция ДНК ВПЧ в геном клеток сопровождается активным синтезом онкобелков вируса, в частности белка E7. Наличие белка E7 в цервикальных пробах рассматривается как свидетельство начавшегося процесса малигнизации эпителиальных клеток, содержащих интегрированную копию генома ВПЧ [3, 9]. Критерием клинически значимой ВПЧ-инфекции, способной развиться в заболевание, является величина вирусной нагрузки [8].

В нашей республике организована и на протяжении нескольких десятилетий работает система проведения профилактических осмотров женского населения. Одной из ее задач является диагностика патологии шейки матки с использованием визуального и цитологического методов исследования, которые, к сожалению, не позволяют выявлять ВПЧ-ассоциированную патологию шейки матки на доклинической стадии.

По мнению Роговской С. И., одним из методов диагностики субклинических форм ВПЧ-инфекции является кольпоскопия [6]. Беляковский В. Н. предложил использовать кольпоскопию при проведении профилактических осмотров женщин, что, на основании его данных, по-

зволило повысить эффективность осмотра в сравнении с традиционным в 2,1 раза [1].

В связи с этим диагностика субклинических проявлений ВПЧ-инфекции представляет не только научный, но и практический интерес.

#### **Цель исследования**

Оценить роль ВПЧ-инфекции и экспрессию белков E6/E7 ВПЧ 16 типа в аспекте профилактического осмотра.

#### **Материал и методы**

Материалом настоящего исследования послужили результаты обследования 82 клинически здоровых женщин Минской области, у которых при проведении профилактического осмотра с применением кольпоскопии впервые была обнаружена патология МПЭ шейки матки в виде полей ацетобелого эпителия. Объем обследования включал: простую и расширенную кольпоскопию, взятие материала из шейки матки для цитологического и бактериологического исследования, ВПЧ-диагностику и оценку экспрессии онкобелков E6/E7 ВПЧ 16 типа в образцах эпителия шейки матки, измерение рН влагалищного содержимого, гистологическое исследование фрагмента шейки матки, удаленного методом радиоволновой конизации под контролем кольпоскопии. Качественную и количественную характеристику ВПЧ, а также уровень мРНК онкогенов E6/E7 ВПЧ 16 типа определяли методом количественной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в режиме реального времени.

#### **Результаты**

Средний возраст женщин в группе составил  $31,8 \pm 8,9$  лет. Установлено, что 39,0 % (95 % ДИ 28,4–50,4 %) пациенток инфицированы вирусом папилломы, причем 78,1 % из них (95 % ДИ 60,0–90,7 %) имеют ВПЧ в клинически значимой концентрации и у каждой второй — доминирующим является ВПЧ 16 типа. Экспрессия онкобелков E6/E7 ВПЧ 16 типа обнаружена в  $66,7 \pm 12,2$  % случаев, что составило 12,2 % (95 % ДИ 6,0–21,3 %) всей группы исследования.

Для оценки уровня онкобелков E6/E7 в 1 мл образца применялся показатель Lg E7, пороговое значение которого для доброкачественных, предраковых и злокачественных процессов шейки матки в настоящее время не установлено. В результате проведенного исследования обнаружено, что при доброкачественных изменениях эпителия, ассоциированных с ВПЧ 16 типа, LgE7 соответствует  $2,31 \pm 1,81$ .

При проведении бактериологического исследования и оценки уровня рН влагалища установлено, что в 76,8 % (95 % ДИ 66,2–85,4 %) случаев половые пути женщин инфицированы условно патогенной флорой, отмечено изменение кислотности влагалищного секрета в сторону ощелачивания (среднее значение рН в группе  $6,1 \pm 0,06$  при норме 4–4,5), что свидетельствует о наличии бактериального вагиноза.

Результаты гистологического исследования фрагментов шейки матки указывают, что при субклиническом течении ВПЧ-инфекции преобладает доброкачественная патология шейки матки — 84,4 % случаев (95 % ДИ 67,2–94,7 %); в то же время в 3,7 ± 2,1 % случаев выявлены предраковые изменения эпителия шейки матки в виде CIN I–III ст.

### Выводы

1. Результаты исследования указывают, что каждая десятая практически здоровая женщина, имеющая кольпоскопические признаки вирусного поражения эпителия шейки матки, входит в группу высокого риска по развитию РШМ в связи с наличием ВПЧ 16 типа в сочетании с бактериальным вагинозом и синтезом в клетках эпителия шейки матки вирусных белков, обладающих канцерогенной активностью.

2. При проведении профилактических осмотров женского населения с целью диагностики субклинических форм ВПЧ-инфекции шейки матки целесообразно применение кольпоскопии с последующим ВПЧ-исследованием (генотипирование ВПЧ, оценка уровня вирусной нагрузки, определение экспрессии онкобелков) по показаниям. Это позволяет своевременно определять степень индивидуального онкологического риска и осуществлять адекватные диагно-

стические и лечебные мероприятия с целью профилактики инвазивного РШМ.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Беляковский, В. Н.* Дисплазия и рак шейки матки I–II стадий у женщин молодого и среднего возраста: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В. Н. Беляковский. — Мн., 2007. — 39 с.
2. *Глик, Б.* Молекулярная биотехнология / Б. Глик, Дж. Пастернак // Принципы и применение. — М., 2002. — С. 349–368.
3. *Киселев, В. И.* Взаимосвязь вирусных инфекций, передаваемых половым путем, и онкологических заболеваний урогенитального тракта / В. И. Киселев, Г. А. Дмитриев, А. А. Кубанова // Вестн. дерматологии. — 2000. — № 6. — С. 20–23.
4. *Киселев, В. И.* Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы, возможности терапии и профилактики / В. И. Киселев, О. И. Киселев // Гинекология. — 2004. — Т. 6, № 4. — С. 174–180.
5. Папилломавирусная инфекция и злокачественные новообразования. Интегрированная система надзора и профилактики: материалы междунар. симпозиума, Санкт-Петербург, 2009. — СПб., 2009. — 149 с.
6. *Роговская, С. И.* Папилломавирусная инфекция нижних отделов гениталий: клиника, диагностика, лечение: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук / С. И. Роговская. — М., 2003. — 40 с.
7. *Хансон, К. П.* Современные представления о канцерогенезе рака шейки матки / К. П. Хансон, Е. Н. Имянитов // Практическая онкология. — 2002. — Т. 3, № 3. — С. 145–154.
8. *Moberg, M.* Type-specific associations of human papillomavirus load with risk of developing cervical carcinoma in situ / M. Moberg, I. Gustavsson // Int. J. Cancer. — 2004. — Vol. 112, № 5. — P. 854–859.
9. *Wieland, U.* Molecular diagnosis of persistent human papilloma virus infections / U. Wieland, H. Pfister // Intervirology. — 1996. — Vol. 39. — P. 145–157.

УДК 616-053.31:616-055.2-002.6-006.52

## ОСОБЕННОСТИ ТРАНСМИССИИ ВПЧ-ИНФЕКЦИИ ОТ МАТЕРИ К НОВОРОЖДЕННЫМ

О. Л. Кудина<sup>1</sup>, О. А. Пересада<sup>1</sup>, А. Н. Барсуков<sup>1</sup>, О. В. Попков<sup>2</sup>, Н. А. Одинцова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Белорусская медицинская академия последипломного образования

<sup>2</sup>3-я городская клиническая больница г. Минска им. Е. В. Клумова

В статье изложены данные исследования по возможности анте- интранатальной трансмиссии вируса папилломы человека от матерей к новорожденным девочкам, обоснована необходимость разработки скрининговой программы беременных и внедрения вакцинации.

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека, новорожденные девочки, беременные и родильницы, рак шейки матки, скрининг, вакцинация.

## FEATURES OF HPV TRANSMISSION FROM MOTHER TO INFANT

O. L. Kudina<sup>1</sup>, O. A. Peresada<sup>1</sup>, A. N. Barsukov<sup>1</sup>, O. V. Popkov<sup>2</sup>, N. A. Odintsova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education,

<sup>2</sup>City Clinical Hospital No. 3 of Minsk named after E. V. Klumov

In the article the investigation data on the possibility of anteintranatal HPV transmission from mother to newborn girl have been presented, the necessity of the working up of a screening program for the pregnant and vaccination implantation has been grounded.

**Key words:** human papillomavirus, new-born girls, pregnant women and women recently confined, cervical carcinoma, screening, vaccination.

### Введение

Внутриутробные инфекции во всем мире являются основной причиной перинатальной заболеваемости и смертности.

В настоящее время возросла этиологическая роль вирусов, что во многом обусловлено повышением уровня диагностики. Согласно обобщен-

ным литературным данным, не менее 10 % детей внутриутробно инфицируются различными возбудителями. В подавляющем большинстве случаев возбудителем инфекции в антенатальном периоде являются вирусы. Папилломавирусные инфекции известны давно. В конце 60-х годов прошлого века, когда появились методические воз-