

6. Показатели иммунологической реактивности у детей с хроническими стенозами гортани / Э. А. Цветков [и др.] // Вестник оториноларингологии. — 1990. — № 6. — С. 33–36.

7. Corey, J. P. Allergy for laryngologist / J. P. Corey, A. Gun-gor, M. Karnell // Otolaryngol. Clin. North Am. — 1998. — Vol. 31, № 1. — P. 189–205.

8. Hocevar-Boltezar, I. The role of allergy in the etiopathogenesis of laryngeal mucosal lesions / I. Hocevar-Boltezar, Z. Radsel, M. Zargi // Acta Otolaryngol (Stockh). — 1997. — № 527. — P. 134–137.

9. Predictors of remission in juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis / S. Ruparelia [et al.] // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. — 2003. — № 129. — P. 1275–1278

10. Stolovitzky, J. P. Autoimmune hypothesis of acquired sub-glottic stenosis in prenatally infected infants / J. P. Stolovitzky, N. W. Todd // Laryngoscope. — 1990. — Vol. 100, № 3. — P. 227–230.

11. Woo, P. Rheumatoid nodules of the larynx / P. Woo, J. Mendelsohn, D. Humphrey // Otolaryngol. Head Neck Surg. — 1995. — Vol. 113, № 1. — P. 147–150.

УДК 616.146-006.6

## ВИРУС-АССОЦИИРОВАННЫЙ И ВИРУС-НЕГАТИВНЫЙ РАК ШЕЙКИ МАТКИ: КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

О. Н. Чуруксаева, Л. А. Коломиец, И. Г. Видяева,  
Л. Н. Уразова, Е. Г. Никитина

НИИ онкологии Сибирского отделения  
Российской Академии медицинских наук, г. Томск, Россия

У 78 больных раком шейки матки (РШМ), находившихся на лечении в НИИ онкологии, проведено исследование на наличие папилломавирусной инфекции онкотропных типов. Среди обследованных пациенток у 90 % обнаружена генитальная папилломавирусная инфекция. Выявлено, что у больных вирус-ассоциированным РШМ преобладают ранние стадии заболевания, при местно-распространенном раке шейки матки (МРРШМ) отмечается высокая вирусная нагрузка, имеет место более благоприятное течение заболевания по сравнению с вирус-негативным раком шейки матки.

**Ключевые слова:** шейки матки, папилломавирусная инфекция.

## VIRUS-ASSOCIATED AND VIRUS-NEGATIVE CERVICAL CARCINOMA: CLINICAL FEATURES

O. N. Churksaeva, L.A. Kolomiets, I.G. Vidyayeva,  
L. N. Urazova, E. G. Nikitina

Scientific Research Centre of Oncology of the Siberian Department  
of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, Russia

To determine the presence of HPV oncotropic types, 78 patients with cervical carcinoma, attending the Scientific Research Centre of Oncology, have been examined. Among the examined patients, 90% were diagnosed as positive for genital HPV infection. The study reveals, that the patients with virus-associated cervical carcinoma have more commonly early stages of the disease, in locally invasive cervical carcinoma high virus load becomes more pronounced, and a more favorable course of the disease in comparison with virus-negative cervical carcinoma takes place.

**Key words:** cervical carcinoma, HPV infection.

### Введение

Рак шейки матки (РШМ), продолжая занимать лидирующие позиции среди злокачественных опухолей репродуктивных органов у женщин, остается одной из сложнейших проблем онкогинекологии. В России РШМ находится на 5 месте в структуре злокачественных новообразований женского населения, в возрасте 15–39 лет занимает I ранговое место (18,6 %) и II место (8,9 %) в возрасте 40–54 лет [1].

В результате многочисленных эпидемиологических, клинических и молекулярно-биологических исследований установлено, что важнейшим фактором канцерогенеза шейки матки является инфицирование женщин вирусами папиллом человека (ВПЧ) [5, 10, 11]. Различные типы ВПЧ были выявлены в 80–90 % биоптатов РШМ как при плоскоэпителиальных карциномах, так и при аденокарциномах (Waggoner S., 2003). В настоящее время известно более 120 типов ВПЧ, которые подразделяются на высокоонкогенные и низкоонкогенные типы. В группу высокого онкологического риска входят вирусы 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82 типов.

В то же время существуют раки шейки матки, где вирусы папилломы не выявляются. Мнения ученых по этому поводу разноречивы. Ряд авторов считают, что это связано с артефактами исследования [3]. Другие же указывают на то, что такие вирус-негативные раки обладают иным механизмом развития, чем вирус-ассоциированные и характеризуются более агрессивным течением заболевания [2, 6].

**Цель исследования:** выявить особенности течения вирус-ассоциированного и вирус-негативного рака шейки матки.

### Материал и методы

В исследование вошли 78 больных РШМ I–IV стадий в возрасте от 23 до 80 лет, получивших лечение в НИИ онкологии. Диагноз у всех пациенток был подтвержден морфологически. У 70 (90 %) больных была выявлена папилломавирусная инфекция (HPV) онкотропных типов. У остальных 8 (10 %) человек при исследовании цервикальных соскобов HPV-инфекция не обнаружена. Средний возраст вирус-ассоциированных пациенток составил 42,5 лет, что на 5 лет меньше, чем у вирус-негативных больных (47,6 лет).

Распространение опухоли оценивалось на основании общепринятого клинического обследования, включающего УЗИ органов малого таза и брюшной полости, спиральную компьютерную томографию, по показаниям — ректороманоскопию и цистоскопию. Стадийность устанавливалась в соответствии с классификацией FIGO.

Определение ДНК папилломавирусной инфекции проводили путем исследования цервикальных соскобов до начала лечения. Генотипирование проводилось на 12 онкотропных типов (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) с определением вирусной нагрузки методом ПЦР-диагностики в режиме «реального времени» с

применением диагностических наборов «Roter Geen 6000» фирмы «CorbetResearch» (Австралия).

#### Результаты и обсуждение

Клинико-морфологическая характеристика больных вирус-ассоциированным и вирус-негативным раком шейки матки приведена в таблице 1.

Выявлено, что у всех больных преобладал плоскоклеточный рак шейки матки, однако железистый РШМ встречался достоверно реже среди больных с вирусной инфекцией. У 8 больных вирус-негативным раком ни в одном случае не встретилась опухоль высокой степени дифференцировки, в то же время низкодифференцированный РШМ достоверно реже был диагностирован у вирус-ассоциированных пациенток (17 против 37, 5 %).

Таблица 1 — Сравнительная клинико-морфологическая характеристика больных раком шейки матки

Показатели	Исследуемые группы	
	вирус-ассоциированные, % (n = 70)	вирус-негативные, % (n = 8)
<b>Гистотип опухоли:</b>		
Плоскоклеточный рак	98,6	87,5
Аденокарцинома	1,4*	12,5
<b>Стадии:</b>		
In situ-Ia	32,8	—
Ib-IIa	8,6	—
IIb-IIIb	55,8	87,5
IV	2,8*	12,5
<b>Дифференцировка опухоли:</b>		
Высокодифференцированный	23	0
Умереннодифференцированный	60	62,5
Низкодифференцированный	17*	37,5

\* Достоверность различий показателей у больных вирус-ассоциированным РШМ по сравнению с вирус-негативным РШМ ( $p < 0,05$ ).

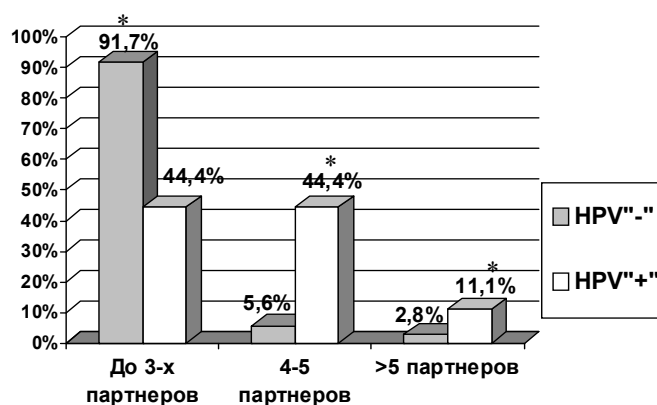
Среди больных вирус-ассоциированным РШМ ранние стадии опухоли встречались у 32,8 %, тогда как у вирус-негативных больных ранние стадии выявлены не были. Высокий удельный вес ранних стадий опухолевого процесса у вирус-положительных больных раком шейки матки, возможно, связан с более агрессивными свойствами HPV 16 и 18 типов, что способствовало более раннему проявлению патологических изменений эпителия шейки матки. Местно-распространенный РШМ (МРРШМ) встречался у 55,8 % больных I группы и 87,5 % больных вирус-негативным раком шейки матки. Несмотря на то, что эти показатели были не достоверны, тем не менее отмечается тенденция преобладания более запущенных стадий при вирус-негативном РШМ. Больные с IV стадией РШМ достоверно чаще встречались среди вирус-негативных больных.

Проведенный сравнительный анализ показал, что в развитии вирус-негативного рака шейки матки большую роль играет травматический фактор: большее число аборт, родов, преобладание числа послеродовых разрывов шейки матки по сравнению с вирус-ассоциированными больными, тогда как у последних факторами для инфицирования папилломавирусом и последующей злокачественной трансформации эпителия шейки матки послужили большое количество и частая смена половых партнеров, наличие урогенитальных инфекций, таких как хламидиоз и герпес, низкий процент больных, использующих барьерные контрацептивы, предохраняющие от проникновения инфекционных агентов в половую систему женщины, отсутствие своевременного лечения предшествующей патологии шейки матки (таблица 2, рисунок 1).

Таблица 2 — Репродуктивная функция у больных вирус-положительным и вирус-негативным раком шейки матки

Репродуктивная функция	HPV-негативные больные	HPV-положительные больные
Среднее число родов	$2,08 \pm 0,2^{**}$	$1,44 \pm 0,2$
Среднее число абортов	$3,47 \pm 0,8$	$1,78 \pm 0,5^*$
Среднее число выкидышей	$0,08 \pm 0,05$	$0,11 \pm 0,03$

\* Достоверность различий в группе больных HPV-положительных по сравнению с HPV-негативными больными раком шейки матки ( $p < 0,05$ ); \*\* достоверность различий вирус-негативных больных раком шейки матки по сравнению с вирус-негативными больными дисплазиями ( $p < 0,05$ ).



\* Достоверность различий в группе HPV-положительных по сравнению с HPV-негативными больными раком шейки матки ( $p < 0,05$ ).

Рисунок 1 — Сексуальный анализ у больных вирус-положительным и вирус-негативным раком шейки матки

Среди обследуемых больных наиболее часто встречался 16 тип HPV-инфекции — в 71 %, 18 тип диагностирован в 27 % случаев, остальные типы (31, 33, 51, 56, 59) отмечались у 40 % больных. Смешанная инфекция обнаружена у 27 человек, что составило 39 %. Полученные данные не противоречат многочисленным публикациям, свидетельствующим, что наиболее частыми типами ВПЧ при РШМ являются 16 и 18, которые определяются в 70, 7%, а в сочетании с 31 и 45 типами выявляются в 80–82 % случаях РШМ [7, 8, 9].

Из 40 человек, у которых определялась вирусная нагрузка, повышенная ( $Ig > 5$ ) диагностирована у 30 человек (75 %). Среди них 63,4 % — это больные с МРРШМ. Малозначимая вирусная нагрузка ( $Ig < 3$ ) выявлена только у 6 человек, причем у 5 из них выявлены ранние стадии РШМ и только у одной — ПШВ стадия.

В литературе встречаются данные, свидетельствующие, что более благоприятным прогнозом обладают опухоли с высокой вирусной нагрузкой, менее обнадеживающий прогноз имеют опухоли с низкой вирусной нагрузкой, наихудший прогноз у вирус-негативных опухолей шейки матки [4]. В любом случае, полученные результаты требуют дальнейшего изучения.

Установлено, что среди больных вирус-ассоциированным РШМ рецидивы (местные и регионарные) развивались спустя 12 месяцев после завершения лечения, в то время как среди больных вирус-негативным РШМ прогрессирование заболевания наблюдалось через 6 месяцев после лечения.

Таким образом, проведенное исследование выявило, что для вирус-ассоциированного РШМ характерны молодой возраст и ранние стадии процесса, преобладание 16 типа HPV-инфекции (71 %), наличие смешанной HPV-инфекции у каждой третьей пациентки, высокая вирусная нагрузка при МРРШМ, более благоприятное течение заболевания, в то время как вирус-негативный РШМ встречается в более старшем возрасте и имеет агрессивное течение.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Давыдов, М. И. Заболеваемость злокачественными новообразованиями / М. И. Давыдов, Е. М. Аксель // Вестн. РАМН. — 2007. — Т. 18, № 2. — С. 52–89.
2. ВПЧ-отрицательный рак шейки матки и его прогноз / В. И. Киселева [и др.] // Российский онкологический журнал. — 2008. — № 3. — С. 23–26.
3. Bohmer, G. [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2003. — Vol. 189. — P. 118–120.
4. Datta, N. [et al.] // Gynecol. Oncol. — 2006. — Vol. 103, № 1. — P. 100–105.
5. IARC WHU Press Release 151 IARC confirms efficacy of cervix cancer screening for women 25–65 in reducing mortality, 03 May 2004.
6. Harima, Y. [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 2002. — Vol. 52. — P. 1345–1351.
7. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine / L. Koutsky [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2002. — № 347. — P. 1645–1651.
8. High viral loads of human papillomavirus predict risk of invasive cervical carcinoma / M. Moberg [et al.] // Br. J. Cancer. — 2005. — № 92. — P. 891–894.
9. International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer / N. Munoz [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 6, № 348. — P. 518–527.
10. Parkin D. M. The burden of HPV-related cancers / D. M. Parkin, F. Bray // Vaccine. — 2006. — Vol. 24, № 3. — P. 11–25.
11. Zur Hausen, H. // Ed. H. zur Hausen // Human pathogenic papillomaviruses, topics in microbiology and immunology. — 1994. — Vol. 186. — P. 131–157.

УДК 617.51+617.53]-002.6-006.52

### ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ ПРЕДОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ГОЛОВЫ И ШЕИ

О. Ю. Шилова, Л. Н. Уразова, М. Р. Мухамедов, О. В. Черемисина,  
В. И. Евтушенко, Е. Л. Чойнзон

НИИ онкологии СО РАМН, г. Томск, Россия

Комплексная оценка вклада вирусной составляющей в общую картину развития злокачественного процесса области головы и шеи показала статистически значимые, сопоставимые с таковыми в группе больных