

УДК 616.006.52 (476.2)
**ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПОВЫШЕННЫМ РИСКОМ ИНФИЦИРОВАНИЯ
ПАПИЛЛОМАВИРУСАМИ ВЫСОКОГО КАНЦЕРОГЕННОГО РИСКА**

А. Н. Волченко, В. Н. Беляковский

Гомельский государственный медицинский университет

В статье представлены результаты аналитического исследования типа «случай-контроль» по изучению факторов, ассоциированных с повышенным риском инфицирования папилломавирусами высокого канцерогенного риска в общей популяции женщин и группе до 30 лет. В исследовании показана связь хронического воспаления (ОШ 18,1; 95 % ДИ 2,4–133,8), патологических состояний зоны трансформации эпителия шейки матки (ОШ 5,0; 95 % ДИ 1,2–21,6), инфицирования урогенитальными инфекциями (ОШ 2,2; 95 % ДИ 1,6–3,1), полового поведения (ОШ 3,0; 95 % ДИ 1,8–4,9), курения (ОШ 1,7; 95 % ДИ 1,1–2,6) и употребления алкоголя (ОШ 1,5; 95 % ДИ 1,0–2,1) с повышенным риском инфицирования. Напротив, жизнь в семье (ОШ 0,7; 0,5 % ДИ 0,5–0,97) и стабильный половой партнер (ОШ 0,3; 95 % ДИ 0,2–0,6) являются факторами, ассоциированными с низкой частотой инфицированности ВПЧ ВКР.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, факторы риска инфицирования.

**FACTORS ASSOCIATED WITH HIGH RISK FOR
CARCINOGENIC HPV INFECTION**

A. N. Volchenko, V. N. Belyakovsky

Gomel State Medical University

The article presents the results of analytical case-control study of the identifying factors associated with high carcinogenic risk for HPV infection in general women's population and in group under 30.

The study reveals a correlation between the high risk for the HPV-infection and chronic inflammation (OR 18,1; 95 % CI 2,4–133,8), pathological transformation zone of cervical epithelium (OR 5,0; 95 % CI 1,2–21,6), urogenital infection (OR 2,2; 95 % CI 1,6–3,1), sexual conduct (OR 3,0; 95 % CI 1,8–4,9), smoking (OR 1,7; CI 1,1–2,6), drinking (OR 1,5; CI 1,0–2,1). On the contrary, married status (OR 0,7; 0,5 % CI 0,5–0,97) and stable sexual partner (OR 0,3, 95 % CI 0,2–0,6) were factors associated with low prevalence of HPV infection.

Key words: human papillomavirus, infection risk factors.

Введение

В результате проведенных эпидемиологических и молекулярных исследований было доказано, что инфицирование вирусами папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска (ВКР) является главным этиологическим фактором в развитии цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН) и рака шейки матки (РШМ), тогда как ВПЧ низкого канцерогенного риска (НКР) вызывают преимущественно кондиломы наружных половых органов (НПО) [1]. Также приводятся сведения, что ВПЧ-инфекция носит в основном временный характер и только в небольшом проценте случаев может длительно сохраняться и вызывать злокачественную трансформацию эпителия шейки матки (ШМ) [2]. Максимальная инфицированность папилломавирусами регистрируется в молодом возрасте [2, 3].

На инфицирование папилломавирусами и их персистенцию влияют также различные факторы как со стороны макроорганизма, так и со стороны внешней среды и образа жизни. К ним относят количество половых партнеров [4], раннее начало половой жизни [5], количе-

ство родов [6], питание [7], наличие генитальных инфекций [8, 9], курение [7, 10, 11]. Социально-экономический уровень не влияет на персистенцию ВПЧ, однако образование ниже средне-специального все же связано с повышенным риском прогрессирования папилломавирусной инфекции (ПВИ) [12].

В литературных источниках приводятся различные данные, касающиеся влияния курения на течение ПВИ. Некоторые исследования показывают, что курение повышает риск РШМ среди ВПЧ-положительных женщин [11]. В исследованиях *in vitro* Алам и др. [13] показано, что инкубация клеток шейки матки с бензпиреном — основным канцерогеном сигаретного дыма стимулирует более высокие уровни синтеза вирионов в ВПЧ-инфицированных клеточных линиях. Так как бензпирен обнаруживается в цервикальной слизи курящих [14], курение может привести к увеличению вирусной нагрузки ВПЧ-инфекции. Этот факт дает возможность предположить, что отказ от курения поможет снизить ксенобиотическую нагрузку на организм и предотвратить прогрессирование ВПЧ-инфекции.

Важным звеном в национальных профилактических программах является определение распространенности факторов повышенного риска инфицирования в каждой конкретной популяции для разработки мер профилактики РШМ.

Цель исследования

Определить факторы, ассоциированные с повышенным риском инфицирования ВПЧ ВКР в группе женщин всех возрастов и у женщин до 30 лет.

Материалы и методы исследования

Было проведено клинико-эпидемиологическое обследование на носительство ВПЧ ВКР женщин, считающих себя здоровыми, посетивших учреждения здравоохранения для профилактического медицинского осмотра в г. Гомеле и Гомельской области в 2009–2010 гг. Условием включения было согласие женщин на участие в проекте, заполненная анкета по изучению факторов риска, удовлетворительное качество цервикальных мазков для проведения молекулярно-генетических и цитологических исследований. Условие исключения: наличие дисплазий и РШМ в анамнезе. Согласно изложенным критериям были выбраны 1023 женщины в возрасте от 17 до 62 лет (средний возраст $32,0 \pm 0,3$ года).

Всем женщинам было проведено общеклиническое и гинекологическое обследование, в ходе которого брались мазки из цервикального канала и собирались анамнестические данные. Определение ДНК ВПЧ и генотипов (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) проводилось методом ПЦР с использованием тест-системы «АмплиСенс® ВПЧ ВКР генотип FL», («АмплиСенс», Россия). Также в мазках определялась ДНК *Herpes simplex I–II*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma spp.* («АмплиСенс® HSV I–II EPh», «АмплиСенс® HSV I, II–FL», «АмплиСенс® Chlamydia trachomatis — FL», «АмплиСенс® Mycoplasma hominis EPh», «АмплиСенс® Ureaplasma spp. EPh»).

При обнаружении ДНК ВПЧ ВКР или при неудовлетворительном цитологическом заключении женщинам выполнялось углубленное исследование с применением расширенной кольпоскопии, прицельной биопсии и последующим гистологическим изучением биоптата.

Для изучения факторов, ассоциированных с повышенным риском инфицирования ВПЧ ВКР, были отобраны результаты клинико-эпидемиологического обследования женщин с удовлетворительными цитологическими заключениями ($n = 886$). В контрольную группу попали женщины с отрицательными результатами определения ДНК ВПЧ ВКР ($n = 614$), группу исследования — лица с положительным результатом ($n = 272$). Средний возраст в группах — $33,8 \pm 0,4$ и $28,4 \pm 0,5$ соответственно, различия статистически значимы ($p = 0,001$). Во

избежание влияния возраста на результат дальнейшего анализа были отобраны пары женщин так, что каждой ВПЧ-инфицированной женщине определенного возраста соответствовала ВПЧ-отрицательная женщина того же возраста (261 пара), и проведен анализ типа «случай-контроль».

Учитывая, что инфицированность папилломавирусами максимальная в молодом возрасте [2], дополнительно были изучены факторы повышенного риска инфицирования в этой возрастной группе. Для этого были выбраны пары «случай-контроль» в возрасте до 30 лет (172 пары).

Анализировались результаты анкетирования (уровень образования, социальный статус, семейное положение, половое поведение, репродуктивная функция, методы контрацепции, вредные привычки и др.), которые сопоставлялись с данными клинических и лабораторных исследований.

Для анализа влияния различных факторов на инфицированность использовалось отношение шансов (ОШ) и его 95% доверительный интервал (ДИ), различия между группами определяли с помощью критерия Манна-Уитни, сравнение долей проводилось при помощи двухстороннего *t*-критерия.

Результаты и обсуждение

По результатам проведенного клинико-эпидемиологического исследования распространенность ВПЧ ВКР в общей популяции женщин ($n = 1023$) составила 35,6 %, в возрасте до 30 лет ($n = 490$) — 48,6 % и была статистически значимо выше ($p = 0,0001$).

При проведении углубленного исследования в общей популяции была выявлена и морфологически подтверждена 91 ЦИН различной степени тяжести, причем 50 из них в группе женщин до 30 лет. Результаты выявления ДНК ВПЧ ВКР при различных состояниях ШМ представлены на рисунке 1.

В группе женщин до 30 лет с удовлетворительным цитологическим заключением статистически более часто встречается ДНК ВПЧ ВКР, чем в общей популяции ($p = 0,0001$). Также более часто в этой группе женщин обнаруживается носительство ВПЧ-инфекции и при патологических состояниях ШМ. Так, в 100 % случаев при выявлении ЦИН II–III была детектирована ДНК ВПЧ ВКР и в 62,5 % при выявлении ЦИН I или цитологических маркеров ВПЧ-инфекции (койлоцитоз, дискариоз) (при сравнении с частотой встречаемости ДНК ВПЧ ВКР в общей популяции различия статистически не значимы, $p = 0,2$ и $p = 0,06$ соответственно). Полученные результаты свидетельствуют о необходимости разработки, внедрения и использования мероприятий по профилактике РШМ в молодом возрасте.

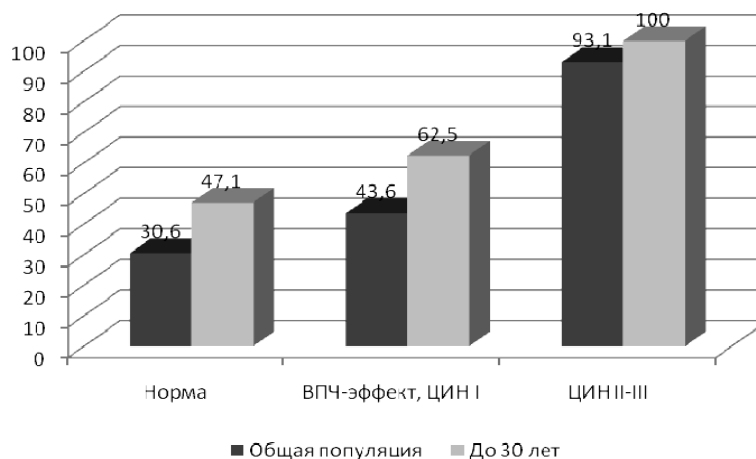


Рисунок 1 — Частота встречаемости ВПЧ ВКР при различных состояниях ШМ

Для выявления состояний ШМ и возбудителей инфекций, передающихся половым путем (ИППП), при наличии которых повышена

вероятность ко-инфицирования ВПЧ ВКР, были проанализированы результаты клинических и лабораторных исследований (таблица 1).

Таблица 1 — Влияние ИППП и состояний ШМ на инфицированность ВПЧ ВКР в общей популяции женщин (n = 261 пара «случай-контроль»)

Фактор	Число лиц, имеющих признак	Из них ВПЧ+, %	ОШ (95% ДИ)	P
ДНК ВПЧ НКР	11	81,8	5,0 (1,04–23,4)	0,059
ДНК ИППП	296	58,4	2,2 (1,6–3,1)	0,00001
ДНК HSV I–II типа	9	88,9	8,2 (1,02–66,2)	0,04
ДНК <i>Ureaplasma spp.</i>	277	58,8	2,1 (1,5–3,0)	0,00001
ДНК <i>Mycoplasma hominis</i>	74	66,2	2,1 (1,3–3,7)	0,003
ДНК <i>Chlamydia trachomatis</i>	15	53,3	1,1 (0,4–3,1)	0,9
Цервицит	44	97,7	18,1 (2,4–133,8)	0,00001
Псевдоэрозия/эрозия	29	93,1	5,0 (1,2–21,6)	0,03
Эктопия	80	71,3	0,7 (0,4–1,3)	0,3
Ацетобелый эпителий	53	83,0	1,8 (0,8–3,9)	0,1
Атипичные сосуды	8	100,0	2,7 (0,3–22,0)	0,6
Эктропион	27	85,2	2,1 (0,7–6,0)	0,3
Наботовы кисты	17	82,4	2,5 (1,2–5,1)	0,01
Кондиломы НПО	19	73,7	3,0 (1,1–8,6)	0,053

Хроническое воспаление, наботовы кисты, морфологически подтвержденная псевдоэрозия ассоциированы со значительной частотой инфицирования ВПЧ ВКР в любом возрасте. Инфекции цервикального канала, поддерживающие воспаление, в том числе вызванные условно-патогенными возбудителями (*Ureaplasma spp.* и *Mycoplasma hominis*), также связаны с повышенным риском носительства папилломавирусов. Это подтверждает необходимость лечения подобных состояний и элиминации микроорганизмов.

Обнаружение ДНК HSV I–II типа более, чем в 8 раз повышает вероятность ко-инфицирования ВПЧ ВКР. Язвенные герпетические поражения ШМ, вероятно, способствуют скорейшему достижению ВПЧ клеток базального слоя эпителия. Кроме того, воспаление, инду-

цированное HSV I–II типа, препятствует формированию эффективной иммунной реакции, подавляя Т-хелперный клеточный ответ [9, 15].

Инфицированность же *Chlamydia trachomatis* не была ассоциирована с ВПЧ-статусом в исследовании. В различных работах, где использовался метод ПЦР для детекции микроорганизмов, показана как связь хламидийной и папилломавирусной инфекций [16], так и независимое их носительство [17].

Кондиломатоз НПО является одним из клинических проявлений ПВИ, вызванной ВПЧ НКР [1]. В исследовании показано, что обнаружение ДНК ВПЧ НКР ассоциировано с увеличенными в 5 раз шансами одновременной детекции и ДНК ВПЧ ВКР, однако частота встречаемости ДНК ВПЧ НКР в цервикальном

канале в популяции очень мала и различия находятся на границе статистической значимости ($p = 0,059$) (во всей когорте обследованных ДНК ВПЧ НКР в цервикальном мазке была детектирована у 11 из 277 человек, что составило 4 %). Клинические проявления инфицирования

ВПЧ НКР — кондиломы НПО встречаются в 3 раза чаще у ВПЧ-инфицированных ($p = 0,05$).

Для выявления социально-поведенческих факторов, ассоциированных с повышенной вероятностью инфицирования ВПЧ ВКР, были проанализированы анкетные данные (таблица 2).

Таблица 2 — Влияние социально-поведенческих факторов на инфицированность ВПЧ ВКР в общей популяции женщин ($n = 261$ пара «случай-контроль»)

Фактор	Число лиц, имеющих первый признак	Из них ВПЧ+, %	ОШ (95% ДИ)	P
Высшее образование/средне специальное	188	48,9	0,9 (0,6–1,3)	0,5
Законченное специальное образование/незаконченное	322	50,6	1,1 (0,8–1,5)	0,7
Служащие/рабочие	227	53,3	1,2 (0,8–2,0)	0,3
ВУЗ/СУЗ	160	47,5	0,7 (0,1–3,1)	0,9
Работающие/студенты, не работающие	327	51,7	1,2 (0,8–1,7)	0,3
Замужем/не замужем	230	44,8	0,7 (0,5–0,97)	0,03
Одинокaя/замужем	171	53,2	1,4 (0,9–2,1)	0,09
Гражданский брак/замужем	78	56,4	1,6 (0,95–2,7)	0,08
Разведена/замужем	42	54,8	1,5 (0,8–2,9)	0,2
Курение/отсутствие курения	104	60,6	1,7 (1,1–2,6)	0,02
Курение до 5 лет/отсутствие курения	64	60,9	1,7 (1,01–3,0)	0,053
Курение более 5 лет/отсутствие курения	40	60,0	1,7 (0,9–3,2)	0,1
Употребление алкоголя/нет	163	56,4	1,5 (1,0–2,1)	0,047

В настоящем исследовании в общей популяции женщин обнаружена связь курения (в частности, до 5 лет) и повышенной вероятности инфицирования ВПЧ ВКР. В данном случае курение выступает как поведенческий фактор, облегчающий общение. С увеличением стажа курения различия в уровнях инфицированности папилломавирусами статистиче-

ски не значимы в связи с небольшим числом наблюдений. Замужний статус был ассоциирован с низкой частотой носительства ВПЧ ВКР.

Для выявления факторов репродуктивного анамнеза, ассоциированных с повышенной вероятностью инфицирования ВПЧ ВКР, были проанализированы анкетные данные (таблица 3).

Таблица 3 — Влияние полового поведения, репродуктивной функции на инфицированность ВПЧ ВКР в общей популяции женщин ($n = 261$ пара «случай-контроль»)

Фактор	Число лиц, имеющих первый признак	Из них ВПЧ+, %	ОШ (95% ДИ)	P
Начало половой жизни до 18 лет/после	173	52,6	1,2 (0,8–1,9)	0,4
1 половой партнер/более одного	151	35,1	0,3 (0,2–0,6)	0,00001
2–6 партнеров/1 партнер	212	83,0	3,0 (1,8–4,9)	0,00001
Более 7 партнеров/1 партнер	68	47,1	2,3 (1,2–4,2)	0,008
Беременность в анамнезе/нет	275	46,2	0,7 (0,4–1,02)	0,07
Роды в анамнезе/нет	221	45,7	0,7 (0,4–1,1)	0,1
Аборт в анамнезе/нет	147	51,7	1,0 (0,6–1,8)	1,0
Выкидыш в анамнезе/нет	26	42,3	0,5 (0,1–1,7)	0,4
Применение контрацепции/нет	423	49,4	0,9 (0,6–1,4)	0,7
Небарьерные средства/не использование контрацепции	159	53,5	1,04 (0,6–1,8)	0,2
Оральные контрацептивы/не использование контрацепции	29	51,7	0,97 (0,4–2,2)	0,3
Презерватив/не использование контрацепции	151	42,4	0,7 (0,4–1,1)	0,1
Сочетание барьерных и др. средств/не использование контрацепции	112	52,7	1,01 (0,6–1,7)	0,6

Проведенный анализ подтвердил связь носительства ВПЧ ВКР с наличием более одного полового партнера во всех возрастных группах.

В исследовании не выявлено преимуществ использования барьерных средств контрацепции для снижения риска инфицирования папилломавирусами. Это может объясняться более низкой эффективностью презервативов в отношении защиты от вирусных инфекций по сравнению с бактериальными и неправильным их использованием [3, 18].

При изучении распространенности вышеописанных факторов и их ассоциаций с повышенным риском инфицирования ВПЧ ВКР в группе женщин до 30 лет была отмечена такая же тенденция, что и в общей популяции. Дополнительными факторами повышенного риска инфицирования в молодом возрасте является отсутствие постоянного полового партнера (одинокие) (ОШ 1,7; 95 % ДИ 1,01–2,7; $p = 0,04$). Статистически значимо не связаны с инфицированностью ВПЧ ВКР наличие кондилом НПО (ОШ 2,6; 95 % ДИ 0,8–8,8), курение до 5 лет (ОШ 1,4; 95 % ДИ 0,7–2,6) и употребление алкоголя (ОШ 1,5; 95 % ДИ 1,0–2,4). Выявление ДНК HSV I–II типа в цервикальном канале (ОШ 7,3; 95 % ДИ 0,9–59,6) в силу небольшого числа наблюдений также статистически значимо не связано с повышенной частотой коинфицирования ВПЧ ВКР, однако высокое значение верхней границы доверительного интервала свидетельствует о влиянии этого фактора на персистенцию ВПЧ ВКР.

Заключение

Нами было выявлено, что большая частота носительства ВПЧ ВКР отмечается у женщин до 30 лет и составляет 48,6 %, в общей популяции женщин — 35,6 % ($p = 0,0001$).

Выявление ВПЧ ВКР часто сочетается с обнаружением возбудителей ИППП (HSV I–II типа, *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma hominis*, ВПЧ НКР) и сопровождается наличием хронического цервицита и фоновой патологии ШМ (наботовых кист, эрозий и псевдоэрозий), что является потенциальными предраковыми состояниями.

Установлено, что факторами, повышающими риск инфицирования, являются наличие большого числа половых партнеров, курение и употребление алкоголя. Напротив, жизнь в семье и стабильный половой партнер являются факторами, ассоциированными с низкой частотой инфицированности ВПЧ ВКР.

Таким образом, необходимо разработать комплекс мероприятий по профилактике ин-

фицирования ВПЧ ВКР, особенно в молодом возрасте, обследованию, раннему выявлению и лечению ИППП и фоновой патологии ШМ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans // Human papillomaviruses. Lyons, France: International Agency for Research on Cancer. — 1995. — Vol. 64. — P. 76–89.
2. HPV in the etiology of human cancer. / N. Munoz [et al.] // Vaccine. — 2006. — № 24 (S3). — P. 1–10.
3. Профилактика рака шейки матки: рук-во для врачей. — М.: МЕДпресс-информ, 2007. — 56 с.
4. Cervical carcinoma and sexual behavior: collaborative reanalysis of individual data on 15, 461 women with cervical carcinoma and 29, 164 women without cervical carcinoma from 21 epidemiological studies / International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. — 2009. — № 18 (4). — P. 1060–1069.
5. Age of Diagnosis of Squamous Cell Cervical Carcinoma and Early Sexual Experience / Z. R. Edelstein [et al.] // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. — 2009. — № 18 (4). — P. 1070–1076.
6. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study / N. Muñoz [et al.] // Lancet. — 2002. — № 359 (9312). — P. 1093–101.
7. Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as risk factors for cervical intra-epithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection / L. Kjellberg [et al.] // Br J Cancer. — 2000. — № 82 (7). — P. 1332–1338.
8. Шевченко, Е. А. Анализ этиологической структуры инфекций, передающихся половым путем, и иммунологической реактивности женщин с наличием папилломавирусной инфекции шейки матки / Е. А. Шевченко, О. А. Успенская // Вопросы вирусологии. — 2009. — № 4. — С. 37–39.
9. Herpes simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer. / J. S. Smith [et al.] // J Natl Cancer Inst. — 2002. — № 94 (21). — P. 1604–1613.
10. Sexual behaviour and smoking as determinants of cervical HPV infection and of CIN3 among those infected: a case-control study nested within the Manchester cohort / J. M. Deacon [et al.] // Br J Cancer. — 2000. — № 83 (11). — P. 1565–1572.
11. Smoking and cervical cancer: pooled analysis of the IARC multi-centric case-control study / M. Plummer [et al.] // Cancer Causes Control. — 2003. — № 14 (9). — P. 805–814.
12. Socioeconomic status and the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 among oncogenic human papillomavirus DNA-positive women with equivocal or mildly abnormal cytology / M. J. Khan [et al.] // Cancer. — 2005. — Vol. 104 (1). — P. 61–70.
13. The cigarette smoke carcinogen benzo[a]pyrene enhances human papillomavirus synthesis / S. Alam [et al.] // J Virol. — 2008. — № 82. — P. 1053–1058.
14. Identification of benzo[a]pyrene metabolites in cervical mucus and DNA adducts in cervical tissues in humans by gas chromatography-mass spectrometry / A. A. Melikian [et al.] // Cancer Lett. — 1999. — № 146. — P. 127–134.
15. Александрова, Ю. Н. ПВИ у здоровых женщин / Ю. Н. Александрова, А. А. Лыщев, Н. П. Сафронникова // Вопросы онкологии — 2000. — Т. 6, № 2. — С. 175–179.
16. Detection of Chlamydia trachomatis and herpes simplex virus type 1 or 2 in cervical samples in human papilloma virus (HPV)-positive and HPV-negative women. / R.R. Finan [et al.] // Clin Microbiol Infect. — 2006. — № 12 (9). — P. 927–930.
17. Association of Chlamydia trachomatis with persistence of high-risk types of human papillomavirus in a cohort of female adolescents. / E. Samoff. [et al.] // Am J Epidemiol. — 2005. — № 162 (7). — P. 668–675.
18. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines // Mortality and Morbidity Weekly Recommendation and Reports. — 2002. — № 51 (RR-6). — P. 1–78.