

article/n/psihomotsionalnye-proyavleniya-severnogo-stressa-i-sostoyanie-immuniteta-u-prishlyh-zhiteley-severa/viewer

16. Масловская А.А. Биохимия гормонов: пособие для студентов педиатрического, медико-психологического, медико-диагностического факультетов и факультета иностранных учащихся. 6-е изд. Гродно: ГрГМУ, 2012. 44 с.

Maslovskaya, A.A. Biochemistry of hormones: a manual for students of pediatric, medical-psychological, medical-diagnostic faculties and the faculty of foreign students / A.A. Maslovskaya. – 6th ed. Grodno: Grodno State Medical University, 2012. 44 p.

17. Эндокринные нарушения и изменения минеральной плотности костей у рабочих Северомуйского тоннеля в условиях длительного воздействия радона / Е.В. Катаманова [и др.] // Экология человека. 2013. № 12. С.40-43.

Endocrine disorders and changes in bone mineral density in workers of the Severomuysk tunnel under conditions of prolonged exposure to radon / E. V. Katamanova, [et al.] // Human Ecology. 2013. No. 12. P.40-43.

18. Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage / M.R. Haymart [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(3):809-814. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2215>.

Л.Н. Афанасьева, Э.В. Филиппов, Г.В. Филиппова, П.В. Никифоров, Т.И. Николаева, Н.А. Ларионова, М.С. Стручкова

ВЫЯВЛЕНИЕ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА ВЫСОКОГО КАНЦЕРОГЕННОГО РИСКА У ЖЕНЩИН В РАМКАХ II ЭТАПА ПИЛОТНОГО ПРОЕКТА «ОНКОПОИСКАХА.РФ» В ЯКУТИИ

DOI 10.25789/YMJ.2023.84.17

УДК 578.827.1:616.006.6:618.146

В результате проведенного скринингового исследования женского населения впервые были получены данные по распространению основных генотипов вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР) в 10 районах Республики Саха (Якутия). Наибольшая инфицированность, в том числе интегрированными формами, выявлена в возрастных группах 20-30 и 31-40 лет. Показано, что инфицирование ВПЧ ВКР более чем в 4 раза увеличивает риск интраэпителиальных поражений плоского эпителия. Выявлена связь интеграции ВПЧ и высокой вирусной нагрузки с риском развития цервикальных интраэпителиальных неоплазий. Основной вклад (50%) в CIN поражения вносит интегрированная форма ВПЧ-16.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, скрининг, возрастное распределение, интегрированные формы, рак шейки матки, цервикальная интраэпителиальная неоплазия.

As a result of a screening study of the female population, data on the distribution of the main genotypes of the high carcinogenic risk human papillomavirus (HPV HCR) was obtained for the first time in 10 regions of the Republic of Sakha (Yakutia). The highest infection rate, including integrated forms, was detected in the age groups 20-30 and 31-40 years. It has been shown that HPV HCR infection increases the risk of intraepithelial lesions of squamous epithelium by more than 4 times. An association between HPV integration and high viral load with the risk of developing cervical intraepithelial neoplasia has been identified. The main contribution (50%) to CIN lesions is made by the integrated form of HPV-16.

Keywords: human papillomavirus, screening, age distribution, integrated forms, cervical cancer, cervical intraepithelial neoplasia.

Введение. Вирус папилломы человека (ВПЧ) является одной из наиболее распространенных инфекций, пе-

редающихся половым путём, в России и многих других странах [4,6]. Вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР) способен внедрять свой геном в ДНК человека и быстро распространяться, что приводит к перерождениям клеток и, как следствие, развитию злокачественной опухоли [9,13,14,17]. Исследования, проведенные в различных регионах мира, показывают, что ВПЧ является главным фактором риска для развития рака шейки матки (РШМ). Эпидемиологические наблюдения проведены в многочисленных областях и подтверждают данную связь [5,8]. Рак шейки матки является довольно распространенным заболеванием у женщин, занимая 4-е место в мире по частоте встречаемости онкологий. В России, по данным за 2021 г., РШМ составлял 4,9% среди всех онкологий у женщин [3].

К основным способам борьбы с РШМ относят проведение вакцинопрофилактики, скрининг, диагностику и, соответственно, проведение лечебных мероприятий, с диагностикой результативности. Наиболее оптимальными алгоритмами противостояния данному заболеванию признаны: массовая вакцинация девочек до достижения возраста 15 лет, периодический скрининг женщин старшего возраста, с последующим их лечением при выявлении признаков морфологических изменений в тканях [23].

Лечение более эффективно на ранних стадиях заболевания, выявление которых можно достичь только при периодическом скрининге, когда у женщин еще отсутствуют признаки болезни и нет поводов для проведения обследования. Скрининг предполагает не только более эффективный ответ на лечение, это и экономически выгод-

АФАНАСЬЕВА Лена Николаевна – к.м.н., доцент Северо-Восточного федеральн. ун-та им. М.К. Аммосова, министр здравоохранения РС(Я), ORCID: 0000-0003-2592-5125, lenanik2007@mail.ru;

Якутский республиканский онкологический диспансер: **ФИЛИППОВ Эдуард Васильевич** – к.б.н., зав. молекуляр.-биологич. лаб., ORCID: 0000-0003-0269-8943, **ФИЛИППОВА Галина Валерьевна** – к.б.н., биолог пат.-анатом. лаб.; с.н.с. Ин-та биологич. проблем криолитозоны ФИЦ ЯНЦ СО РАН, ORCID: 0000-0002-2024-6062, **НИКОЛАЕВА Татьяна Ивановна** – к.м.н., гл. врач ЯРОД; доцент СВФУ, **ЛАРИОНОВА Наталья Абдраимжан** – зав. цитологич. лаб., **СТРУЧКОВА Моника Сергеевна** – врач-гинеколог-онколог; **НИКИФОРОВ Петр Владимирович** – директор ЯРМИАЦ; доцент СВФУ, ORCID: 0000-0002-2758-155X.

нее в целом, так как затраты на профилактический скрининг на порядок меньше дорогостоящего лечения в будущем. Цервикальный скрининг проводится с использованием диагностических исследований с применением цитологических и ПЦР-методов выявления морфологических изменений [12].

Для определения типоспецифического риска и прогнозирования заболеваемости необходимо изучить географические особенности распространённости и особенности видов ВПЧ, исследовать инфицированность ВПЧ в регионе, так как по регионам она может отличаться. Соответственно будут отличаться и медико-организационные алгоритмы профилактических и лечебных мероприятий [5,8].

В Якутском республиканском онкологическом диспансере запущен пилотный проект «ОНКОПОИСКСАХА.РФ» [1], входящий в Национальный проект «Здравоохранение», в рамках которого в 2021 г. был проведен 1-й этап массового скринингового ВПЧ-тестирования женщин в Якутии. Бригады медицинских работников выезжали для обследования населения и забора образцов для лабораторных исследований в разные населенные пункты и районы. Обследования на 1-м этапе прошли 724 женщины из 5 улусов (районов) (Жиганский, Верхоянский, Чурапчинский, Намский, Среднеколымский) Республики Саха (Якутия) и г. Якутска с пригородами. В результате проведенных исследований была определена общая инфицированность, выявлены различия в инфицированности среди женщин разных возрастных групп, показана территориальная специфика распространения различных генотипов ВПЧ ВКР [1]. Вместе с тем большая часть районов оставалась неохваченной, а по уже проведенным исследованиям в некоторой части показателей, как например, инфицированности в воз-

растных группах 20-30 и старше 70 лет, требовалось расширение объема выборки для статистической достоверности.

Цель исследования – продолжить массовое скрининговое тестирование, включающее цитологические исследования, анализ структуры носительства и особенностей вирусной нагрузки 14 онкогенных типов ВПЧ у женщин, проживающих в 10 улусах Республики Саха (Якутия), ранее не охваченных исследованием.

Материал и методы исследования. В скрининговом добровольном исследовании 2-го этапа пилотного проекта «ОНКОПОИСКСАХА.РФ» приняли участие 798 женщин в возрасте от 20 до 87 лет из 10 улусов Республики Саха (Якутия): Аллайховский, Анабарский, Верхнеколымский, Горный, Ленский, Нерюнгринский, Оймяконский, Томпонский, Усть-Майский, Хангаласский. Средний возраст женщин в итоговой общей выборке составил 48,0±9,6 года.

Материалом для исследования служили эпителиальные клетки соскобов с шейки матки и цервикального канала, помещенные в транспортную среду для жидкостной цитологии. Полученный материал исследовался методом жидкостной цитологии на автоматизированной системе CellPrepPlus (Корея). Применялось окрашивание стекол с биоматериалом по методу Папаниколау. Результаты жидкостной цитологии интерпретированы в соответствии с терминологической системой Bethesda System (2014).

Выделение ДНК проводилось набором «АмплиСенс® ДНК-сорб-Д», предназначенным для выделения тотальной ДНК. Для одновременной амплификации с детекцией участков ДНК ВПЧ (мультиплекс ПЦР) использовалась тест-система «АмплиСенс® ВПЧ ВКР скрин-титр-14-FL», позволяющая выявлять 14 наиболее онкогенных ти-

пов вируса высокого канцерогенного риска: для генотипов 16, 31, 33, 35, 52, 58 – область E1 gene, для генотипов 18, 39, 45, 56, 59, 66, 68 – область E2 gene, для генотипа 51 – область E7 gene. По отдельным каналам детектировались 16-й, 18-й и 45-й генотипы – области E6 gene (табл.1). Выявление области E6 при отсутствии области E1/E2 позволяло судить об интеграции вируса в геном человека. Выявление области E6 при наличии области E1/E2 интерпретировали как смешанную форму, отсутствие области E6 при наличии области E1/E2 – оценивали как неинтегрированную, эпизомальную форму вируса.

Для выявления генотипа и концентрации вируса использовался набор реагентов «АмплиСенс® ВПЧ ВКР генотип-титр-FL». Амплификацию проводили на 6-канальном детектирующем амплификаторе с термоблоком 96 x 0,2 мл «Real-time CFX-96 Touch» фирмы «Bio-Rad» (США). Постановку амплификации и анализ полученных результатов проводили с использованием программы «FRT-Manager» (версия 3.7). Полученный результат с определенной концентрацией вирусной нагрузки интерпретировали в соответствии с инструкцией (табл. 2).

Статистическую обработку данных проводили с применением программы «Statistica» 6.0. Для определения статистической значимости различий в распределении частоты качественных признаков между группами использовали анализ четырехпольных таблиц сопряженности [24]. Уровень значимости определяли по критерию χ^2 (Хи квадрат). Оценку силы связи между фактором риска и исходом проводили по нормированному значению коэффициента Пирсона (C'). Определение риска исхода по бинарному признаку выполняли с использованием критерия (OR)-отношение шансов, при 95%-ном доверительном интервале.

Таблица 1

Распределение флуорофоров по каналам детекции

Канал для флуорофора	FAM	JOE	ROX	Cy5	Cy5.5
ДНК-мишень	ДНК ВПЧ ВКР генотип 16	ДНК ВПЧ ВКР генотип 18	генотипы 16,18,31,33,35, 39,45,51,52,56, 58,59,66,68	ДНК участка β-глобинового гена (BKO Glob)	ДНК ВПЧ ВКР генотип 45
Область амплификации	E6 gene	E6 gene	E1 gene (для генотипов 16,31,33,35,52,58)/ E2 gene (для генотипов 18,39,45,56,59,66,68)/ E7 gene (для генотипа 51)	β-глобиновый ген	E6 gene

Таблица 2

Интерпретация полученных результатов Ig (ВПЧ на 100 тыс. клеток)

Вирусная нагрузка, геном- эквивалентов ВПЧ, n*lg/10 ⁵ кл	Трактовка
<3	Клинически малозначимая величина
3–5	Клинически значимая величина. Нельзя исключить дисплазию, существует риск развития дисплазии
>5	Клинически значимая, повышенная величина. Высокая вероятность наличия дисплазии

Таблица 3

Структура инфицированности ВПЧ ВКР

Район	ВПЧ 16 ¹	ВПЧ 18 ¹	ВПЧ 45 ¹	ВКР ²	Смешанный (генотипы ^{1,2})	Отриц	Всего, чел.	Инфицировано, чел. (%)
Аллайховский	-	-	-	9	1 (18 ¹ , 52 ²)	78	88	10 (11,4)
Анабарский	1	-	-	7	1 (16 ¹ , 51 ²) 1 (16 ¹ , 39 ² , 56 ² , 31 ² , 59 ²)	52	62	10 (16,1)
Верхнеколымский	1	-	1	7	-	52	61	9 (14,8)
Горный	2	1	-	19	-	111	133	22 (16,5)
Ленский	9	3	1	13	1 (16 ¹ , 18 ¹ , 45 ¹)	125	152	27 (17,8)
Нерюнгринский	2	1	-	2	-	37	42	5 (11,9)
Оймяконский	1	1	-	3	-	15	20	5 (25,0)
Томпонский	-	-	-	2	-	27	29	2 (6,9)
Усть-Майский	4	-	-	17	1 (16 ¹ , 51 ² , 16 ²)	135	157	22 (14,0)
Хангаласский	1	-	-	5	-	48	54	6 (11,1)
Всего:	21	6	2	84	5	680	798	118 (14,8)

Примечание. ¹ - генотипы - область E6 gene (вероятно, интегрированные в геном человека);

² - генотипы 16, 31, 33, 35, 52, 58 - область E1 gene, генотипы 18, 39, 45, 56, 59, 66, 68 - область E2 gene, генотип 51 - область E7 gene.

Результаты и обсуждение. Общая инфицированность. Известно, что распространение ВПЧ в России составляет около 20-30%. Причем разные исследования показывают сильно варьирующие результаты между регионами и социальными группами, что может свидетельствовать об очаговом характере распространения ВПЧ [6]. Ранее нами на примере 5 улусов РС(Я) и г. Якутска было показано, что общая инфицированность женщин ВПЧ ВКР может варьировать по географическим районам в диапазоне от 4,7 до 11%, т.е. с разницей более чем в 2 раза [1].

В результате исследований, проведенных нами в рамках 2-го этапа пилотного проекта «ОНКОПОИСКА-ХА.РФ» (2022 г.), инфицированность ВПЧ ВКР выявлена у 118 женщин - 14,8% (n=798) (табл.3). В структуре инфицированности 10 исследованных районов республики наибольшие показатели были отмечены в следующих улусах: Оймяконском 25,0%, Ленском 17,8, Горном 16,5, Анабарском 16,1%. Наименьшая инфицированность выявлена в Томпонском улусе – 6,9%. Между тем ввиду незначительной выборки

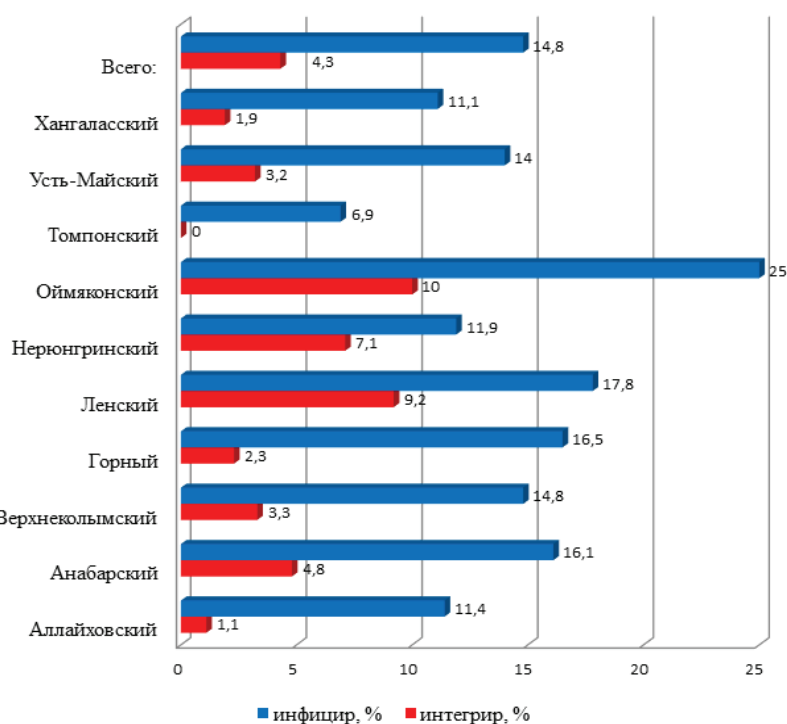


Рис. 1. Структура территориального распределения по улусам общей инфицированности и интегрированных в геном человека форм ВПЧ (%)

$n=20$ для Оймьяконского и $n=29$ для Томпонского улусов при расширении количества участников в будущих исследованиях следует ожидать корректировки значений инфицированности.

Интегрированные формы вируса. Ключевым событием трансформации инфицированных клеток является интеграция ДНК вируса в структуру ДНК клеток человека [10]. Интегрированная форма вируса стимулирует пролиферацию клеток, вызывает геномную нестабильность и может приводить к возникновению мутаций [18,19,22]. Самыми часто интегрирующимися генотипами ВПЧ являются 16-й и 18-й, при этом происходит разрыв участка E1/E2, но сохраняются онкогены E6/E7 [15,21]. Таким образом, РШМ является особым примером вирусно-ассоциированного канцерогенеза, где постоянное присутствие экзогенной генетической информации ВПЧ в опухолевых клетках играет важную роль в их трансформации.

На рис.1 представлено распределение интегрированных в геном форм ВПЧ ВКР и общей инфицированности вирусом по улусам. Среднее значение инфицированности по 10 улусам составляло 14,8%, интегрированными формами вируса - 4,3%.

Наибольшая доля интегрированных форм вируса среди обследованных женщин отмечалась в Оймьяконском (10%), Ленском (9,2) и Нерюнгринском (7,1%) улусах. Примечательно, что случаи одновременного носительства двух и более генотипов ВПЧ ВКР, сочетанных с интегрированными формами, были зафиксированы у женщин из 4 улусов (табл. 3). В Аллайховском улусе было обнаружено сочетание интегрированной формы ВПЧ-18 и неинтегрированной эписомальной формы ВПЧ-52, в Анабарском и Усть-Майском выявлена сочетанная инфицированность интегрированной формы ВПЧ-16 с эписомальными формами. В Ленском улусе был один случай инфицированности тремя интегрированными формами вируса - 16-го, 18-го и 45-го генотипов. Следует также отметить, что среди всех обследованных преобладает инфицированность вирусом эписомальной - неинтегрированной формы (ВКР², табл.3) с детектируемой областью E1/E2/E7 gene ВПЧ ВКР.

Возрастная структура инфицированности. Особое место в научных исследованиях по распространенности вируса занимает вопрос зависимости инфицированности и заболеваемости от возраста обследуемых. Считается, что распространенность вируса коррелирует с возрастным периодом

активной сексуальной жизни [11,20]. Отмечается наибольший всплеск по поражению вирусом в 15-20 лет. Пик предраковых состояний шейки матки регистрируется со сдвигом в 10 лет, а пик распространенности инвазивного рака приходится на возраст 40-50 лет [20]. В Якутии, согласно исследованиям, пик заболеваемости РШМ отмечается в возрастной группе от 40 до 54 лет [7], что в целом соответствует общемировым показателям.

Для выявления возрастных особенностей распределения ВПЧ в Республике Саха нами были объединены данные 2022 г. с результатами исследований за 2021 г. [1]. Для понимания структуры распределения всех обследованных по возрасту дальнейший анализ проводился на основе 6 возрастных групп (рис.2). Наибольшая часть обследуемых - женщины от 41 до 50 лет, доля которых 30 %. Наименьшие группы - женщины от 20 до 30 и старше 70 лет - 6,5 и 4,1% соответственно. Учитывая, что скрининговые обследования проводились после широкого информирования населения через СМИ и имели добровольный характер, наибольшая медицинская активность участия в программе «ОНКО-ПОИСКСАХА.РФ» наблюдалась у жен-

щин от 41 до 50 лет и, соответственно, медицинская пассивность - у женщин от 20 до 30 и старше 70 лет.

Анализ распределения ВПЧ ВКР показал, что наибольшая доля носителей приходилась на группы женщин в возрасте 20-30 (16,7 %) и 31-40 (10,7%) лет (рис.3). Наименьшая инфицированность наблюдалась в группе старше 70 лет - 6,8 %. Как отмечено выше, минимальные выборки в исследовании были в группах более молодых (20-30 лет) и пожилых (старше 70 лет) женщин и составляли 162 и 103 чел. соответственно.

Максимальная доля интегрированных форм ВПЧ ВКР также была выявлена в группах женщин 20-30 (6,2%) и 31-40 (3,6%) лет. Далее в порядке уменьшения были группы старше 70 (2,9%), 41-50 (2,7), 51-60 (2,2%) лет и наименьшее число случаев (0,5%) интегрированных форм вируса выявлено у женщин от 61 до 70 лет, что в целом также соответствует общемировым показателям.

Цервикальные интраэпителиальные неоплазии (CIN). Исследования, выполненные методом жидкостной цитологии ($n=798$), выявили у 35 женщин (4,3%) интраэпителиальные поражения различной степени (CIN). У 14

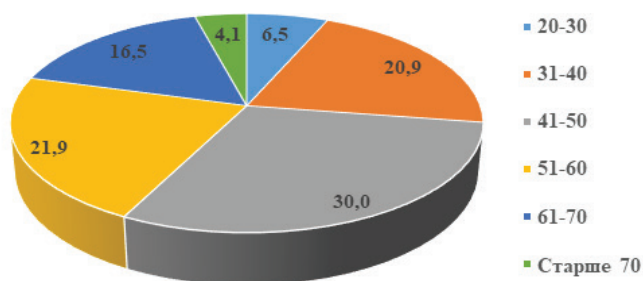


Рис. 2. Структура распределения исследуемых по возрастным группам (%), $n=1522$

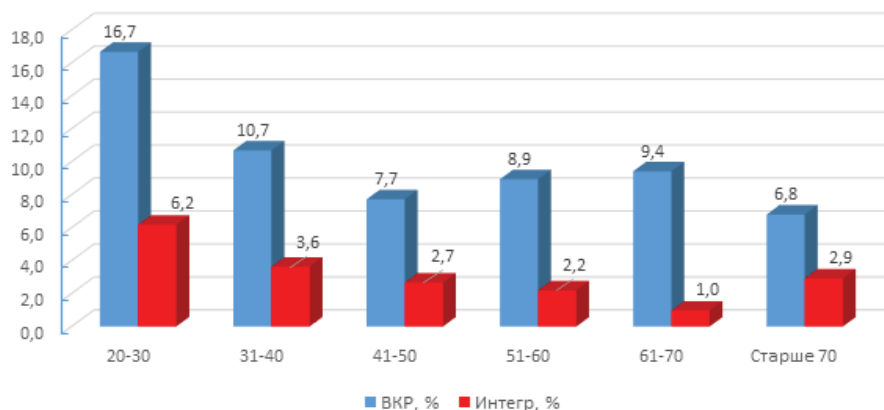


Рис. 3. Распределение ВПЧ ВКР и интегрированных форм вируса по возрастным группам, по оси абсцисс - возраст (лет), по оси ординат - инфицированность (%)

Таблица 4

Структура инфицированности у женщин с выявленными интраэпителиальными поражениями

ВПЧ ВКР	(n)/генотипы	Область детекции	Количество геном-эквивалентов ВПЧ, n*1g/10 ⁵ клеток
Низкая степень интраэпителиального поражения плоского эпителия (LSIL)			
ВПЧ-18	1	E2	5,2
ВПЧ-31	2	E1	5,0/5,7
ВПЧ-39	1	E2	5,6
Отриц	10	-	-
Высокая степень интраэпителиального поражения плоского эпителия (HSIL)			
ВПЧ-16	4	E6	4,7-6,3
ВПЧ-31	1	E1	6,2
ВПЧ-51	1	E7	4,7
ВПЧ-16/ВКР	(1) / ВПЧ 16/39/56/31/59; (1) / ВПЧ-16/51/16; (1) / ВПЧ-16/51	E6/ E2/ E1/ E6/ E7/ E1; E6/ E7	4,8/3,8/5,2/6,0/3,3; 6,1/4,2/5,3; 6,1/5,8
Отриц	11	-	-
Плоскоклеточный рак			
ВПЧ-51	1	1 (E7)	4,7

из них (1,8%) диагностирована низкая степень (LSIL), у 20 (2,5%) высокая степень (HSIL) поражения плоского эпителия (табл.4). У 1 женщины (0,13%) были диагностированы морфологические изменения, характерные для плоскоклеточного рака. Возраст женщин с выявленными интраэпителиальными поражениями различной степени составлял от 20 до 63 лет. В возрастном распределении максимальная доля CIN была выявлена в группе 20-30 лет (9,1%), минимальная - у женщин старше 60 лет (1,1%). В остальных возрастных группах доля CIN статистически не отличалась: 31-40 лет (5,0%), 41-50 (4,8), 51-60 (5,1%).

Для определения связи инфицированности ВПЧ ВКР с интраэпителиальными поражениями был проведен сравнительный анализ полученных результатов. У вирусопозитивных (n=118) количество женщин с морфологическими изменениями в шейке матки составило 14 (11,9 %), у вируснегативных (n=680) – 21 (3,1 %). Различия в группах статистически значимые $p < 0,001$; OR (отношение шансов) при 95% доверительном интервале (95% CI) = 4,22 (0,158-0,667). Таким образом, у ВПЧ ВКР-инфицированных более чем в 4 раза выше риск развития интраэпителиальных поражений плоского эпителия.

В работе [16] показано, что если смертность от рака шейки матки без проведения скрининга составляет в среднем 8,3 случая на 1000 женщин,

то систематический цервикальный скрининг позволяет снизить этот показатель до 0,76 при проведении его методом цитологического исследования и до 0,29 при использовании ВПЧ-тестирования в качестве первичного анализа. Тем не менее, несмотря на высокую чувствительность ПЦР-теста, наши данные подтверждают необходимость комплексного скрининга, включающего как ПЦР-тестирование, так и цитологический скрининг.

Высокая вирусная нагрузка может быть использована в качестве прогностического фактора риска развития цервикальных интраэпителиальных неоплазий и РШМ. В двух выявленных случаях CIN изменений и в случае выявленного плоскоклеточного рака у вирусопозитивных женщин отмечаются высокие вирусные нагрузки (>3 геном-эквивалентов), интерпретируемые как клинически значимые (табл.2) с риском развития дисплазии. В 10 случаях вирусная нагрузка составила >5 геном-эквивалентов, высокая вероятность развития дисплазии. Во всей выборке вирусопозитивных женщин концентрация вируса >3 геном-эквивалентов была выявлена у 36 обследованных. Статистический анализ четырехпольной таблицы сопряженности показал уровень значимости по критерию χ^2 $p < 0,001$. Критерий оценки силы связи между фактором риска (концентрация >3 геном-эквивалентов) и исходом (интраэпителиальные поражения) имел сильную силу связи $C' = 0,685$. Полу-

ченные нами данные подтверждают прямую зависимость между высокими концентрациями вируса и риском развития интраэпителиальных поражений шейки матки различной степени.

В работе [2] авторами приводятся данные, свидетельствующие, что высокая вирусная нагрузка ВПЧ-16 увеличивает вероятность его интеграции в клеточный геном. Из полученных нами данных (табл.4) видно, что в 7 из 14 выявленных случаев CIN у вирусопозитивных женщин диагностируется ВПЧ-16 в интегрированной форме (область детекции-E6 gene), как в варианте моноинфекции (4 женщины), так и в смешанных с эписомальными формами вариантах (3 женщины). Другие генотипы вируса, встречающиеся у женщин с CIN, были представлены достаточно редко. Так, ВПЧ-51 выявлен в двух случаях, включая плоскоклеточный рак, ВПЧ-31 и ВПЧ-39 в 3 и 1 случае соответственно. При статистической оценке три случая смешанных генотипов, включающие интегрированные (ВПЧ-16) и эписомальные формы вируса, оценивались как интегрированные формы, ввиду превалирования данного фактора риска. При этом в общей выборке вирусопозитивных женщин генотип 16 был выявлен у 40, из них у 25 в интегрированной форме (табл.3). Анализ полученных данных показал уровень статистической значимости ($p < 0,05$). Оценка силы связи между фактором риска (интегрированная форма вируса ВПЧ-16) и исходом

(интраэпителиальные поражения) - относительно сильная, $C=0,475$. Таким образом, по результатам наших исследований, максимальный вклад в структуре выявленных генотипов ВПЧ ВКР, приводящих к поражениям шейки матки, вносил генотип 16 в интегрированной форме.

В результате реализации 1-го и 2-го этапов пилотного проекта «ОНКОПО-ИСКСАХА.РФ» нами впервые были получены данные по распространению ВПЧ ВКР, включая интегрированные формы, по 15 районам Республики Саха (Якутия). Исследована связь ВПЧ ВКР инфицированности с риском развития цервикальных интраэпителиальных неоплазий и РШМ. Для получения более точных статистических данных в районах с недостаточным охватом населения, а также для изучения распространенности вируса по всей территории Республики Саха (Якутия) требуется дальнейшее продолжение массового скринингового ВПЧ-тестирования с расширением географии исследований.

Заключение. Установлено, что общая инфицированность в 10 исследованных улусах варьирует от 6,9 до 25%, в среднем составляет 14,8%. Наибольшая инфицированность выявлена в Анабарском - 16,1%, Горном - 16,5, Ленском - 17,8 и Оймяконском - 25,0% улусах. Максимальная доля интегрированных форм вируса отмечалась среди обследованных женщин в Оймяконском (10%), Ленском (9,2) и Нерюнгринском (7,1%) улусах. В структуре интегрированных в геном форм по распространенности преобладает генотип ВПЧ-16 (2,6%), затем ВПЧ-18 (0,8) и ВПЧ-45 (0,25%).

По обобщенным результатам за 2021-2022 гг. показано, что наибольшая доля носителей ВПЧ ВКР приходится на возрастные группы 20-30 (16,7%) и 31-40 (10,7%) лет. В этих же возрастных группах была отмечена максимальная доля интегрированных форм вируса, 6,2 и 3,6 % соответственно. Наименьшее число случаев (1,0 %) интегрированных форм вируса наблюдалось в возрастной группе 61-70 лет, наименьшая инфицированность в группе женщин старше 70 лет. Больше всего приняли участие в обследовании женщины в возрасте 41-50 лет (30%), меньше всего в возрасте 20-30 (6,5%) и старше 70 лет (4,1%).

У 2,5% обследованных женщин диагностирована высокая степень (HSIL), у 1,8% низкая степень (LSIL) поражения плоского эпителия, у одной женщины (0,13%) был диагностирован

плоскоклеточный рак. Максимальная доля с CIN была выявлена в возрастной группе 20-30 лет и составила 9,1%, минимальная доля CIN изменений выявлена у женщин старше 60 лет (1,1%). Показано, что инфицирование ВПЧ ВКР более чем в 4 раза увеличивает риск интраэпителиальных поражений плоского эпителия. Выявлена прямая зависимость вирусной нагрузки и интегрированных форм ВПЧ с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями. Основной вклад (50%) в CIN поражения среди ВПЧ ВКР инфицированных женщин вносит интегрированная форма 16-го генотипа.

Все выявленные случаи инфицирования с большой вероятностью могут вызывать рак шейки матки. Все инфицированные поставлены на учет и направлены на дальнейшее исследование и лечение в условиях Якутского республиканского онкологического диспансера по пилотному проекту «ОНКОПОИСКСАХА.РФ».

Литература

1. Выявление вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска у женщин в рамках I этапа программы «Онкопоиск» в Якутии/ Афанасьева Л.Н., Филиппов Э.В., Филиппова Г.В., Никифоров П.В., Николаева Т.И. // Якутский медицинский журнал. 2022. №3 (79). С.53-56. doi: 10.25789/YMJ.2022.79.14.

Detecting the human papilloma virus of high carcinogenic risk in women within the framework of the I stage of the Oncopoisik program in Yakutia/ Afnasieva L.N., Filippov E.V., Filippova G.V., Nikiforov P.V., Nikolaeva T.I. // Yakut medical journal. 2022. No. 3 (79). P.53-56. doi:10.25789/YMJ.2022.79.14.

2. Интегративная и эпизомальная формы генотипа 16 вируса папилломы человека при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях и раке шейки матки / Ибрагимов М.К., Цыганов М.М., Карабут И.В. [и др.] // Вопросы вирусологии. 2016; 61(6): 270-274. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2016-61-6-270-274>.

Integrative and episomal forms of genotype 16 of the human papillomavirus in cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer/ Ibragimova M.K., Tsyganov M.M., Karabut I.V. [et al.] // Problems of Virology. 2016; 61(6): 270-274. DOI: 10.18821/0507-4088-2016-61-6-270-274.

3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.М. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). МНИОИ им. П.А. Герцена, 2019. 236 с.
Kaprin A. D., Starinsky V. V., Petrova G. M. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (incidence and mortality). Herzen MNIOI, 2019. P. 236.

4. Комплексная профилактика рака шейки матки и борьба с ним – здоровое будущее для девочек и женщин/ Всемирная организация здравоохранения, 2013г.

Comprehensive cervical cancer prevention and control: a healthier future for girls and women / WHO guidance note. 2013

5. Мазуренко Н.Н. Роль вирусов папиллом

в канцерогенезе шейки матки//Современная онкология. 2003. Т.5№1. С.37-44.

Mazurenko N.N. The role of papillomaviruses in carcinogenesis of the cervix // Modern Oncology. 2003. V.5 No.1.P.37-44.

6. Распространенность папилломавирусной инфекции в России / Роговская С.И., Михеева И.В., Шипулина О.Ю. [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2012. № 1 (62). С. 25-33.4.

The Prevalence of Papillomavirus Infection in Russia / Rogovskaya S.I., Mikheeva I.V., Shipulina O.Yu. [et al.] // Epidemiology and vaccine prevention. 2012. No. 1 (62). P. 25-33.

7. Афанасьева Л.Н., Игнатьева М.Е., Лялина Л.В., Саввина Н.В., Сметанина В.Д. Региональный опыт профилактики рака шейки матки в республике Саха (Якутия) // Инфекция и иммунитет. 2014. Т. 4, № 2, с. 137–142.

Afnasieva L.N., Ignatieva M.E., Lialina L.V., Savvina N.V., Smetanina V.D. Regional experience in the prevention of cervical cancer in the Republic of Sakha (Yakutia). Infection and Immunity 2014, Vol. 4, No. 2. P. 137–142.

8. Bosch F.X. Human papillomavirus: science and technologies for the elimination of cervical cancer// Expert Opin Pharmacother.2011. V.12 (14). P.2189-2204.

9. Buchanan TR, Graybill WS, Pierce JY. Morbidity and mortality of vulvar and vaginal cancers: Impact of 2-, 4-, and 9-valent HPV vaccines. Hum Vaccines Immunother. (2016) 12:1352–6. doi: 10.1080/21645515.2016.1147634.

10. Castle PE et al. Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study. Lancet Oncol. 2011 Sep;12(9): 880-90.

11. Chan C.K., Aimagambetova G., Ukybassova T., Kongtay K., Azizan A. Human Papillomavirus Infection and Cervical Cancer: Epidemiology, Screening, and Vaccination-Review of Current Perspectives (англ.) // Journal of Oncology: journal. – 2019. – 10 October (vol. 2019). – P. 3257939. – doi:10.1155/2019/3257939.

12. Debbie Saslow et.al. American Society for colposcopy and Cervical Patology, and American So-ciety for Clinical Patology Screening Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cer-vical Cancer. CA CANCER J CLIN 2012; 62:147-172.

13. De Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. Lancet Oncol. (2012) 13:607-15. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70137-7.

14. De Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. Int J Cancer. (2017) 141:664-70. doi: 10.1002/ijc.30716.

15. De Villiers, E.M., L. Gissmann, and H. zur Hausen.1981. Molecular cloning of viral DNA from human genital warts. J. Virol.40:932-935.

16. Fontham ETH, Wolf AMD, Church TR, Etzioni R, et al. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. CA Cancer J Clin. 2020 Sep;70(5):321-346.)

17. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. Vaccine. (2012) 30: F12–23. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.07.055.

18. Hu Z., Zhu D., Wang W., Li W., Jia W., Zeng X. Genome-wide profiling of HPV inte-

gration in cervical cancer identifies clustered genomic hot spots and a potential microhomology-mediated integration mechanism. *Nat. Genet.* 2015; 47(2): 158-63.

19. Kachalina O.V., Kontorshchikova K.N., Andosova L.D. Modern ideas about the role of human papillomavirus in the genesis of cervical cancer (Review). *Meditinskiy al'manakh.* 2011; (5): 116-20. (in Russian).

20. Mark Schiffman, Philip E. Castle. The

Promise of Global Cervical-Cancer Prevention List of authors. *The New England Journal of Medicine* 2005 17 ноября; 353 (20): 2101-4. doi: 10.1056/NEJMp058171.

21. Matlashewski G. /*Anticancer Res.* 1989. No.9. P.1447-1456.

22. Vink M.A., Bogaards J.A., Meijer C.J. Clinical progression of highgrade cervical intraepithelial neoplasia: estimating the time to preclinical cervical cancer from doubly censored

national registry data. *Am. J. Epidemiol.* 2013; 178(7): 1161-9.

23. World Health Organization. Global Strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107> Accessed August 22, 2021.

24. <https://medstatistic.ru/calculators.html> (онлайн-сервис для статистической обработки данных медицинских исследований).

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

DOI 10.25789/YMJ.2023.84.18

УДК [616.98:578.834.1]-085.371(571.5)

Л.К. Данилова, А.А. Евсюков, С.Ю. Штарик, Е.В. Зорина,
Д.С. Каскаева, О.В. Тутынина, И.И. Барон, Н.Ю. Шимохина,
М.М. Петрова

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ COVID-19 НА ПРИМЕРЕ ЖИТЕЛЕЙ ДВУХ ГОРОДОВ ВОСТОЧНОЙ СИБИРИ

Проведен анализ вакцинированных против коронавирусной инфекции пациентов городов Красноярск и Зеленогорск. В результате проведенного исследования доказали эффективность вакцинации против коронавируса SARS-Cov-2. Выявили, что половина привитых не заболели COVID, а у основной доли заболевших привитых пациентов течение болезни протекало в легкой степени. У привитых пациентов тяжелое и крайне тяжелое течение заболевания, приведшее к смерти, обусловлено декомпенсацией тяжелой коморбидной патологии. У небольшого процента умерших пациентов заражение новой коронавирусной инфекцией наступило до 10 дней с момента вакцинации.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, SARS-Cov-2, вакцинация от COVID-19, эффективность вакцинации, смертность от коронавирусной инфекции.

The analysis of patients vaccinated against coronavirus infection in the cities of Krasnoyarsk and Zelenogorsk was carried out. As a result of the study, the effectiveness of vaccination against the SARS-Cov-2 coronavirus was proved. It was revealed that half of the vaccinated did not get sick with COVID, and the main proportion of the infected vaccinated patients had a mild course of the disease. In vaccinated patients, the severe and extremely severe course of the disease, which led to death, is due to decompensation of severe comorbid pathology. In a small percentage of deceased patients, infection with a new coronavirus infection occurred up to 10 days after vaccination.

Keywords: coronavirus infection, SARS-Cov-2, vaccination against COVID-19, effectiveness of vaccination, mortality from coronavirus infection.

Введение. Коронавирус SARS – Cov -2 стал чрезвычайным потря-

сением во всем мире [1]. Пандемия нарушила привычный образ жизни общества и вызвала рост не только заболеваемости и смертности населения, но и дестабилизации международных политических и экономических отношений, безработицы, социальных потрясений.

Официальная информация о вспышке пневмонии неизвестной этиологии в г. Ухань (Wuhan City), столице провинции Хубэй (Hubei Province of China), появилась впервые 31 декабря 2019 г. По данным Центра Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в Китае (WHO China Country Office) от 3 января 2020 г., это новое заболевание было подтверждено у 44 пациентов [13]. А 11 марта 2020 г. ВОЗ признала COVID-19 пандемией [11].

Среди наиболее частых симптомов, с которыми были госпитализированы пациенты с подозрением на COVID-19, отмечались следующие: повышение

температуры тела (98–98,6%), непродуктивный кашель (76–82), одышка (43), миалгии и утомляемость (44%). Намного реже пациенты предъявляли жалобы на головную боль (до 9%), кровохарканье (5), продуктивный кашель (28-37), диарею (до 14), тошноту (до 14) и рвоту (5%). Данные симптомы в дебюте инфекции наблюдались и в отсутствие повышения температуры тела [1].

Анализ базы данных 5700 больных COVID-19 (средний возраст 63 [52; 75] года, 39,7% женщин), госпитализированных в 12 госпиталей Нью-Йорка в период с 1 марта по 4 апреля 2020 г., показал, что наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были артериальная гипертензия (3026; 56,6%), ожирение (1737; 41,7%) и сахарный диабет (1808; 33,8%). Также S.Tai с соавт. в своем исследовании определили взаимосвязь между тяжелым течением коронавирусной инфекции и наличием

Красноярский гос. медицин. ун-т им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ: **ДАНИЛОВА Людмила Кальевна** – к.м.н., доцент; Федеральный сибирский науч.-клинич. центр ФМБА России, ORCID: 0000-0002-9854-2312, ludmila-danilova@mail.ru, **ЕВСЮКОВ Александр Александрович** – к.м.н., доцент, ORCID: 0000-0003-1575-633X, **ШТАРИК Светлана Юрьевна** – д.м.н., доцент, проф., ORCID: 0000-0003-3245-1132, **ЗОРИНА Екатерина Вячеславовна** – к.м.н., доцент, ORCID: 0000-0003-1308-9115, **КАСКАЕВА Дарья Сергеевна** – к.м.н., доцент, ORCID – 0000-0002-0794-2530, **ТУТЫНИНА Ольга Васильевна** – к.м.н., доцент, ORCID: 0000-0003-4129-479X, **БАРОН Ирина Иосифовна** – к.м.н., доцент, ORCID: 0000-0003-1185-4426, **ШИМОХИНА Наталья Юрьевна** – д.м.н., доцент, ORCID: 0000-0002-0091-5265, **ПЕТРОВА Марина Михайловна** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, ORCID - 0000-0002-8493-0058.