

УО «БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
г. Минск

Факторы риска цервикальных интраэпителиальных поражений в раннем репродуктивном возрасте

Докладчики: д.м.н., проф., заведующий кафедрой акушерства и гинекологии

УО «Белорусский государственный медицинский университет» Можейко Людмила Фёдоровна
ассистент кафедры акушерства и гинекологии УО «БГМУ» Пинчук Татьяна Васильевна

Актуальность

- Согласно данным международного агентства по изучению рака (IARC), РАК ШЕЙКИ МАТКИ (РШМ) занимает 4-е место в мире среди всех злокачественных новообразований женской репродуктивной системы, несмотря на внедрение современных методов диагностики ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки. ¹
- В 2020 году в мире зафиксировано 604 127 новых случаев РШМ, что составило 3,1% в структуре общей онкологической заболеваемости и оказалось на 35 000 случаев больше, чем в 2018 году. ²
- В Республике Беларусь заболеваемость РШМ в 2020 году по сравнению с 2018 г. значительно не изменилась, однако смертность увеличилась с 3,8 ¹/₁₀₀₀₀ до 4,2 ¹/₁₀₀₀₀. ³
- Процент молодых женщин, заболевших РШМ, в Республике Беларусь составляет 33,5 %, при этом I стадия диагностируется лишь в 40,6 % случаев, карцинома II–IV стадий – в 59,4 %. ³

1. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. Geneva: WHO, 2020 52 p.

2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A (2020) Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin 70:7–30

3. Популяционный скрининг рака шейки матки: учебно-методическое пособие / Т. М. Литвинова [и др.]. Минск: БГМУ, 2022. – 43 с.

Вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска

- Главным этиологическим фактором РШМ является вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР) длительная персистенция которого приводит к клеточным изменениям, характерным для плоскоклеточных интраэпителиальных поражений (squamous intraepithelial lesion, SIL) шейки матки и РШМ.¹
- Известно, что у большинства женщин, инфицированных ВПЧ ВКР, элиминация вируса происходит самостоятельно в течение 2 лет, однако у 10-15% пациенток папилломавирусная инфекция приобретает персистирующий характер.

1. Kashyap N, Krishnan N, Kaur S, Ghai S (2019) Risk factors of cervical cancer: a case-control study. In: Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing. Wolters Kluwer Medknow Publications, pp 308–314.

Цервикальный скрининг

- Цервикальный скрининг, являясь направлением вторичной профилактики РШМ- основной инструмент в руках акушера-гинеколога, позволяющий выявлять пациенток на ранних стадиях SIL.
- В Республике Беларусь цервикальный скрининг проводится у женщин в возрасте от 30 до 60 лет путём ВПЧ-тестирования 1 раз в 5 лет. В доскрининговом периоде (в возрасте до 30 лет) выполняется тест Папаниколау 1 раз в 3 года в 21, 24 и 27 лет ¹
- Ежегодно в мире выявляют около 30 млн новых случаев цервикальных интраэпителиальных поражений плоского эпителия низкой степени тяжести – LSIL (low grade squamous intraepithelial lesion) и более 10 млн случаев цервикальных интраэпителиальных поражений плоского эпителия высокой степени тяжести – HSIL (high grade squamous intraepithelial lesion) ²

Поиск маркёров дифференциальной диагностики между цитологическими заключениями, выработка чётких критериев прогнозирования течения цервикальных поражений и формирование персонализированной тактики ведения таких пациенток- одна из основных целей канцеропревенции РШМ в современном здравоохранении.

1. Об изменении приказов Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 28 июля 2017 г. № 830 и от 27 фев. 2018 г. № 117: приказ М-ва здравоохранения Респ. Бел. от 31 нояб. 2021 г. № 1505. Минск, 2021. 50 с.

2. Mittal S, Basu P, Muwonge R et al (2017) Risk of high-grade precancerous lesions and invasive cancers in high-risk HPV-positive women with normal cervix or CIN 1 at baseline—A populationbased cohort study. Int J Cancer 140:1850–1859.

LSIL

Существует мнение о том, что LSIL для молодых женщин является отдельным событием в естественном течении ПВИ и наиболее типичным проявлением ВПЧ-ассоциированного поражения шейки матки.¹

Тем не менее, в 10% случаев регрессии LSIL не происходит и поражение прогрессирует до HSIL.

Убедительные и чёткие критерии «выделения» когорты пациенток, подверженных переходу LSIL в более тяжелые цервикальные поражения, на данном этапе отсутствуют.

Внедрение прогностических маркеров продуктивной фазы ПВИ сможет помочь клиницисту в выборе тактики ведения таких пациенток.

1- Kashyap N, Krishnan N, Kaur S, Ghai S (2019) Risk factors of cervical cancer: a case control study. In: Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing. Wolters Kluwer Medknow Publications, pp 308–314.

Предикторы длительной персистенции ВПЧ ВКР

1. Анамнез
2. Образ жизни
3. Конституциональные особенности
4. Инфекционный статус
5. Реактивные свойства организма
6. Эпигенетика
7. Характеристики ВПЧ-инфекции:
 - ✓ тип вируса
 - ✓ оценка вирусной нагрузки
 - ✓ экспрессия поражёнными клетками онкопротеинов
 - ✓ функциональное состояние вируса в организме (эписомальная, интегративная, смешанная формы)

Цель исследования:

Изучить и оценить прогностическую значимость ВПЧ ВКР в дифференциальной диагностике плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки.

Задачи исследования:

1. Провести проспективное обследование пациенток, инфицированных ВПЧ ВКР
2. Выявить факторы риска по развитию SIL
3. Установить взаимосвязь между типом ВПЧ ВКР и вероятностью развития и течения LSIL

Материалы и методы

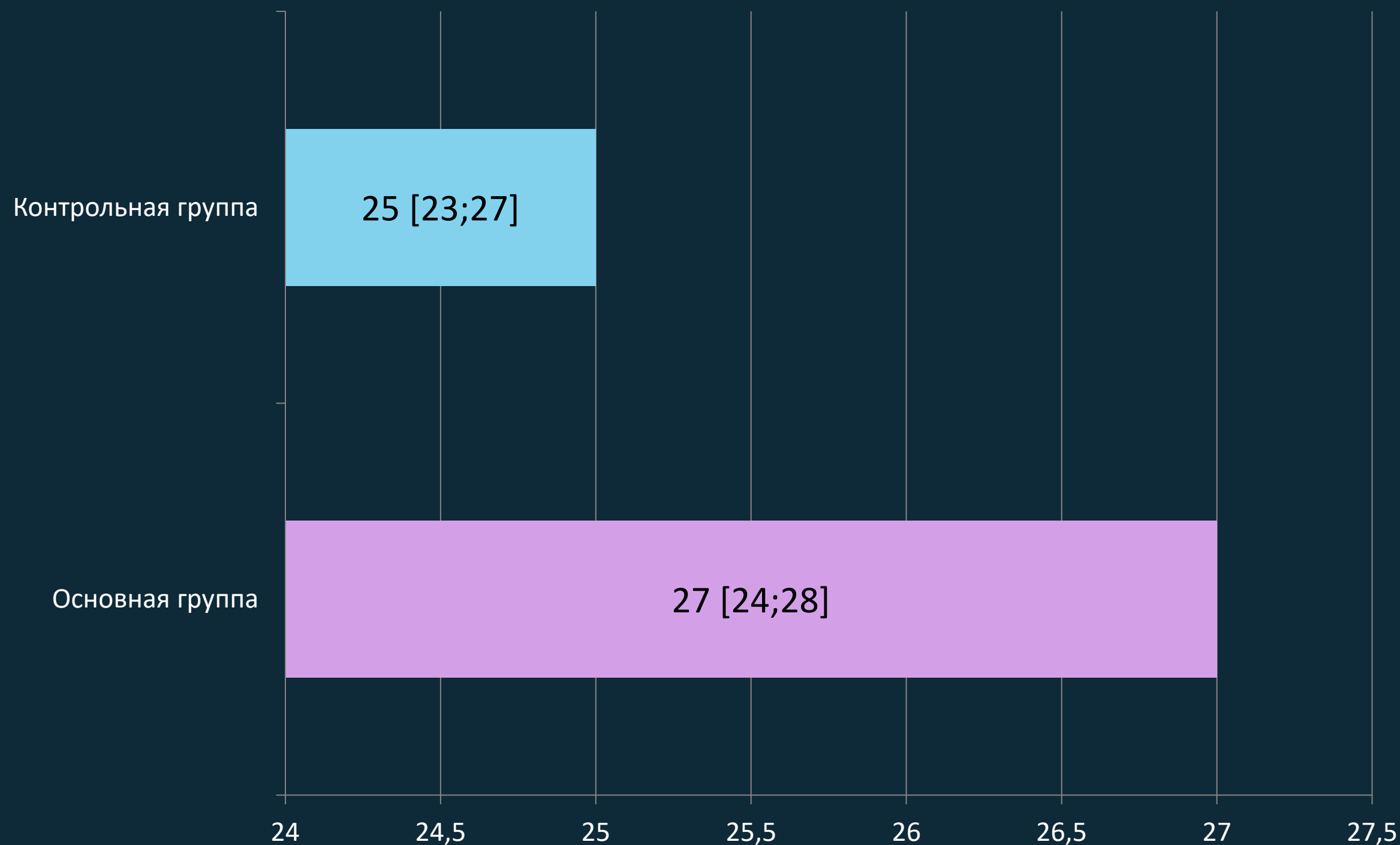
Основа исследования- одномоментное проспективное обследование 102 пациенток в возрасте от 21 до 30 лет в период с 2019 по 2022 гг.:

Основная группа- 52 пациентки с ВПЧ-ассоциированными цервикальными плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями низкой степени злокачественности (LSIL).

Контрольная группа- 50 пациенток – носители ВПЧ ВКР с нормальными результатами жидкостной онкоцитологии и расширенной кольпоскопии.

* Материалы исследования подвергнуты статистической обработке с применением программ MS Office Excel 2013, DataTab Statistics Software. Сравнительный анализ небинарных признаков проводили с применением теста Манна-Уитни, бинарных – при помощи критерия хи-квадрат. Статистическая достоверность принята при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение



Медиана возраста женщин в основной исследуемой группе составила 27 [24;28] лет, в то время как в контрольной группе – 25 [23;27] лет.

Согласно критерию Манна-Уитни, статистически достоверных межгрупповых различий по возрасту отмечено не было ($U=857$, $p=0.06$).

Рис. 1 – Возрастная структура пациенток

Результаты и их обсуждение

Средний возраст наступления менархе в основной и контрольной группах оказался сопоставим – $13,5 \pm 0,73$ и $12,8 \pm 1,17$ лет соответственно.

Возраст начала половой жизни в исследуемых группах статистически достоверно не различался и составил $18,1 \pm 2,21$ лет в основной группе и $21,3 \pm 1,71$ – в контрольной

Сравнительный анализ индекса массы тела не выявил статистически значимых различий между анализируемыми группами, составил $21,9 \pm 2,2$ и $20,6 \pm 1,7$.

Результаты и их обсуждение

- Анализируя методы контрацепции, прерванный половой акт пациентками основной группы использовался в 2,5 раза чаще, чем в контрольной
- Использование презерватива в качестве барьерного метода контрацепции женщинами контрольной группы (n=32; 62%) превышало частоту его применения в основной группе (n=21; 44%), однако достоверных различий получено не было
- Презерватив оказался эффективным средством защиты от ВПЧ ВКР в 78% случаев
- Приём комбинированных оральных контрацептивов среди пациенток обеих групп широко не использовался (основная группа – n=7; 14% и контрольная группа – n=6; 12,5%)

Акушерский анамнез (паритет беременностей и родов, частота искусственных прерываний беременности) в двух анализируемых группах статистически значимо не различался

1 ВПЧ ВКР 16, 18, 39, 45, 51 ($p=0,038$)

2 Незащищенный половой контакт
($p=0,042$)

3 Курение ($p=0,024$)

4 Бактериальный вагиноз ($p<0,001$)

**Факторы риска,
достоверно
вливающие на
развитие SIL**

ВПЧ-тестирование

По результатам анализа ВПЧ-тестирования у пациенток были выявлены достоверно чаще

16, 18, 39, 45, 51 типы ВПЧ ВКР
в сравнении с контрольной группой



Рис. 2 – Результаты ВПЧ-тестирования

Бактериальный вагиноз и SIL

Предполагается, что БВ может играть важную роль в развитии SIL.

- Один из предполагаемых механизмов заключается в том, что аномальной вагинальной флорой могут продуцироваться канцерогенные нитрозамины, стимулирующие высвобождение некоторых цитокинов, негативно воздействующих на шейку матки либо независимо, либо вместе с другими агентами.

American Journal of Clinical Pathology, Volume 152, Issue 2, August 2019, Pages 185–189,
<https://doi.org/10.1093/ajcp/aqz021>


OXFORD
ACADEMIC


AJCP
American Journal of Clinical Pathology

ASCP

Article Navigation

JOURNAL ARTICLE

Association of Bacterial Vaginosis and Human Papilloma Virus Infection With Cervical Squamous Intraepithelial Lesions 

Wissam Dahoud, MD , Claire W Michael, MD, Hamza Gokozan, MD, Amelia K Nakanishi, MD, Aparna Harbhajanka, MD

American Journal of Clinical Pathology, Volume 152, Issue 2, August 2019, Pages 185–189,

Бактериальный вагиноз и SIL

Общеизвестно, что лактобактерии, продуцирующие перекись водорода, доминируют у женщин с нормальной микробиотой влагалища, обеспечивая местный иммунный ответ. У женщин с БВ снижение местного вагинального иммунитета способствует длительной персистенции ВПЧ ВКР и выживанию иных патогенных микроорганизмов.

При БВ увеличивается влагалищная секреция сиалидазы, нарушающая защитный барьер самих клеток цервикального эпителия, что повышает их восприимчивость к ПВИ.



The screenshot shows the top portion of a Hindawi journal article page. At the top left is the Hindawi logo. To its right are search and menu icons. Below this is a teal header with the journal title 'Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology'. A dark teal bar contains a '+ Journal Menu' link and a 'PDF' button with a download icon. Below that is an 'Article Sections' section with a list icon. The main content area is white and contains the following text: 'Research Article | Open Access', 'Volume 2020 | Article ID 9172908 |', and the DOI link 'https://doi.org/10.1155/2020/9172908'. A 'Show citation' link is present. The article title is 'Association between Vaginal Infections and the Types and Viral Loads of Human Papillomavirus: A Clinical Study Based on 4,449 Cases of Gynecologic Outpatients'. The authors are listed as 'Wei Wang ¹, Xian-hui Zhang  ², Mei Li ³, Chong-hua Hao,¹ and Hong-ping Liang¹'. A 'Show more' link is below the authors. The 'Academic Editor' is Christian Bautista, and the 'Published' date is 24 Mar 2020.

Диагностика бактериального вагиноза

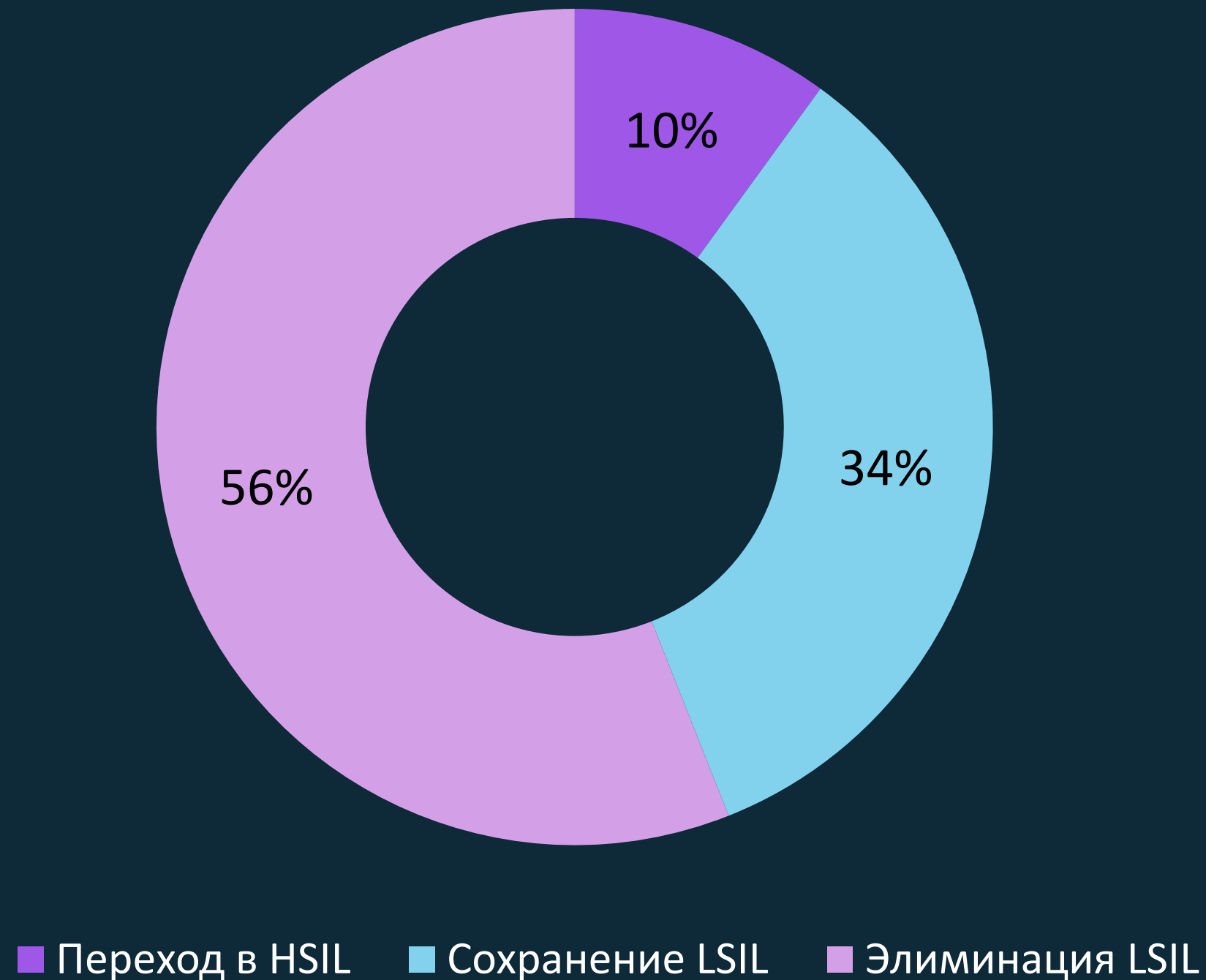
Согласно результатам мазка на флору, рН-метрии, фемофлор-16, фемофлор-скрина БВ диагностирован у 34 (65%) пациенток основной и у 11 (23%) контрольной группы

Динамическое наблюдение

Динамическое наблюдение пациентов обеих исследуемых групп проводилось в течение 24 месяцев с использованием жидкостной цитологии, ВПЧ-тестирования, расширенной кольпоскопии с прицельной биопсией шейки матки и иммуноцитохимического исследования

Динамическое наблюдение

1. Основная группа



- В основной группе диагностические параметры шейки матки ухудшились у 5 пациенток (10%), о чем свидетельствовало выявление HSIL по результату жидкостной цитологии. Достоверно чаще встречались ВПЧ ВКР 16, 18, 45, 51 типов ($p = 0,038$), чем у пациенток с LSIL с элиминацией вируса

После расширенной кольпоскопии и прицельной многофокусной биопсии шейки матки получен гистологический ответ с результатом «CIN II» у 4 пациенток, «CIN III» у 1 пациентки

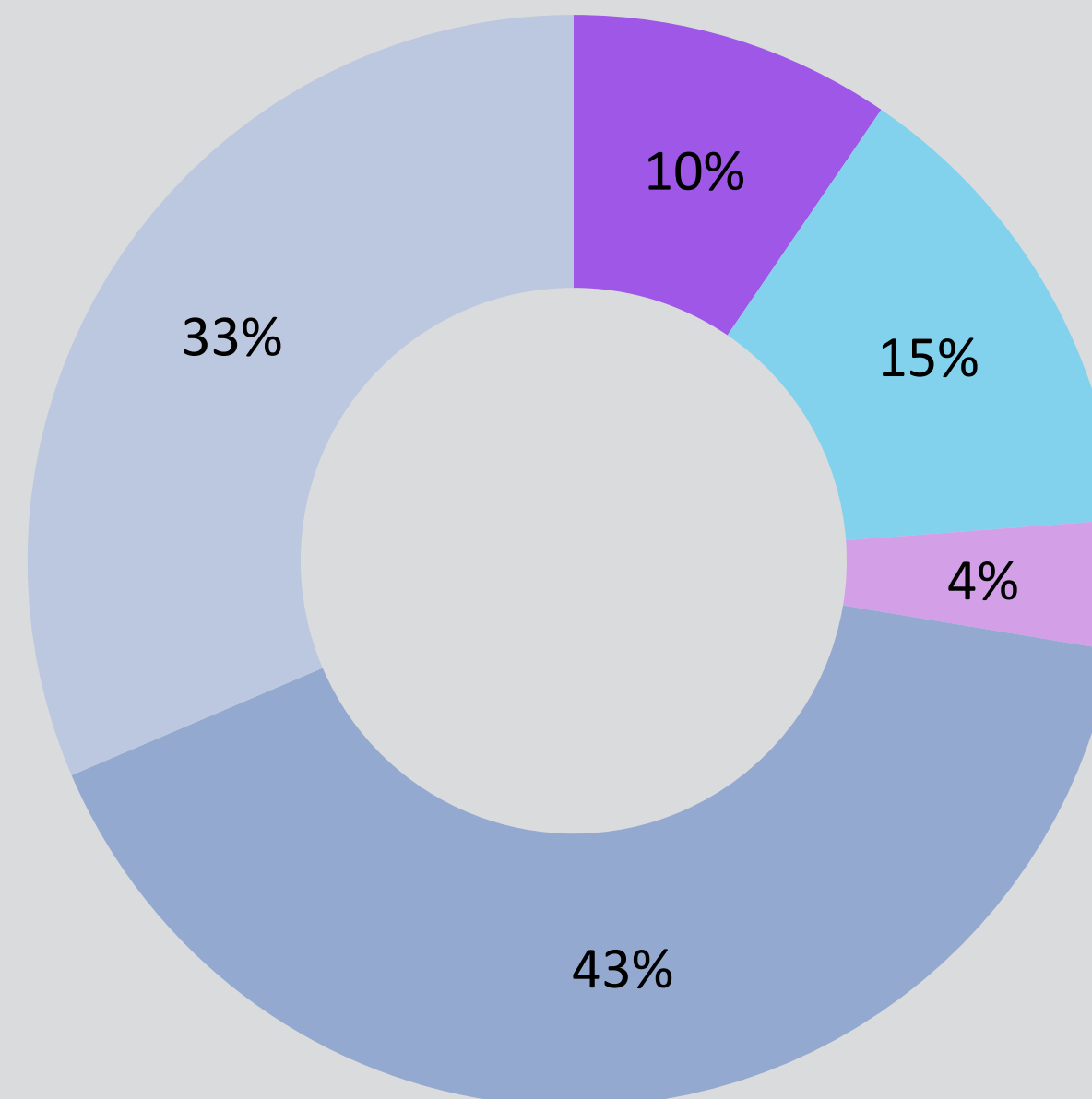
- Сохранение LSIL и персистенция ВПЧ ВКР отмечены у 18 пациенток (34%)
- Элиминация LSIL при сохранении персистенции ВПЧ ВКР – у 12 (23%), элиминация LSIL и ВПЧ ВКР – у 17 (33%) пациенток

Рис. 3 – Результаты динамического наблюдения женщин основной группы

Динамическое наблюдение

2. Контрольная группа

В контрольной группе пациенток ASCUS по результату жидкостной цитологии выявлен у 5 пациенток (10%), LSIL– у 7 (15%), HSIL– у 2 (4%) (гистологический ответ у обеих– CIN II). Персистенция ВПЧ ВКР при нормальном результате цитологического исследования сохранилась у 43% пациенток (n= 21), При этом пациенток с HSIL были инфицированы ВПЧ ВКР 16, 45, 51 типов



■ Ascus ■ LSIL ■ HSIL ■ NILM+ персистенция ВПЧ ВКР ■ NILMбез персистенции ВПЧ ВКР

Рис. 4 – Результаты динамического наблюдения женщин контрольной группы

Выводы

1. Ввиду того, что пик заболеваемости РШМ приходится в основном на репродуктивный возраст (30-34 года), а цервикальные интраэпителиальные поражения активно выявляются в доскрининговом периоде (до 30 лет), необходимо продолжить поиск факторов, предрасполагающих к длительной персистенции ВПЧ ВКР.
2. Результаты, полученные в ходе нашего исследования, требуют дальнейшего изучения с целью своевременного прогнозирования течения ВПЧ-ассоциированных цервикальных плоскоклеточных интраэпителиальных поражений лёгкой степени и оптимизации тактики ведения таких пациенток.

**Благодарим за
внимание!**