

УДК 618.146-06-007:611.663

## АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ И КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ПАТОЛОГИЕЙ ШЕЙКИ МАТКИ В РАННЕМ РЕПРОДУКТИВНОМ ПЕРИОДЕ

*Можейко Л. Ф., Пинчук Т. В.*

*Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь*

**Реферат.** В статье изложен современный взгляд на проблему прогнозирования рака шейки матки (РШМ) и предшествующих ему цервикальных внутриэпителиальных поражений плоского эпителия с акцентом на последние тенденции популяционного скрининга РШМ. Представлены результаты собственных исследований по сравнительной характеристике анамнестических и конституциональных данных пациентов в возрасте до 30 лет, инфицированных вирусом папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР). Выявлено достоверное влияние некоторых из них на развитие ВПЧ-ассоциированного цервикального интраэпителиального плоскоклеточного поражения низкой степени злокачественности.

**Ключевые слова:** патология шейки матки, цервикальное плоскоклеточное интраэпителиальное поражение, вирус папилломы человека, скрининг, анамнез.

**Введение.** Папилломавирусная инфекция является самой распространенной среди инфекций, передаваемых половым путем. По данным Centers for Disease Control and Prevention (2021), каждая женщина с началом половой жизни имеет высокую вероятность инфицирования ВПЧ, достигающую 80–90 %. Общеизвестно, что главным этиологическим фактором развития предраковых неопластических поражений шейки матки и рака шейки матки является ВПЧ ВКР-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 типы [1].

В большинстве случаев персистенция вируса кратковременная — до двух лет, а элиминация происходит в доскрининговом возрасте, составляющем в среднем около 30 лет. С другой стороны факт инфицирования ВПЧ ВКР подвергает женщину хоть и маловероятному, но риску перехода инфекции в хроническую форму и прогрессированию предраковых поражений в инвазивный рак шейки матки, причем отмечается тенденция к смещению пика заболеваемости к более молодому возрасту [2].

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 — 59,4 %, а в отдельных регионах даже больше [3]. При этом очевидно, что любой случай РШМ следует расценивать как результат упущенных возможностей цервикального скрининга.

Скрининг РШМ проводится с использованием цитологического исследования (традиционной и жидкостной цитологии) мазков с экзо- и эндоцервикса с использованием различных методов окраски в возрасте от 21 (либо через 3 года после начала половой жизни до 21 года) до 65 лет с интервалом в 3 года с целью выявления цервикальных интраэпителиальных поражений [4].

В настоящее время для постановки цитологического диагноза чаще всего используется классификация Bethesda с дополнением (2015), в которой вместо используемого ранее термина дисплазии шейки матки принято разделение на легкую (LSIL) и тяжелую (HSIL) степени цервикальных интраэпителиальных поражений:

LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesions) — плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени. LSIL включает койлоцитоз, CIN I и кондиломы шейки матки [4];

HSIL (high grade squamous intraepithelial lesions) — плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени. HSIL включают CIN II (умеренную дисплазию), CIN III (тяжелую дисплазию и преинвазивный рак (CIS)). HSIL относится к облигатному предраку шейки матки [4].

Общемировая статистика отмечает, что ежегодно в мире диагностируют около 30 млн новых LSIL и более 10 млн HSIL [5].

В настоящее время во многих странах мира в качестве скрининга используется ко-

тестирование, включающее цитологическое исследование микропрепарата шейки матки и ВПЧ-тестирование, исходя из того, что длительная персистенция ВПЧ (более двух лет) является основным фактором прогрессирования цервикальных интраэпителиальных неоплазий. Среди женщин в возрасте старше 30 лет спонтанная элиминация вируса встречается значительно реже и, следовательно, диагностическая ценность теста на ВПЧ повышается. В некоторых странах, включая Республику Беларусь, цервикальный скрининг начинают с ВПЧ-тестирования. В соответствии с приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 1505, утвержденным 30 ноября 2021 г. и содержащем инструкцию, определяющую порядок проведения скрининга РШМ, цервикальный скрининг проводится у женщин в возрасте от 30 до 60 лет включительно путем выполнения тестирования на ВПЧ один раз в 5 лет [6].

Тестирование на ВПЧ ВКР является одним из способов повышения качества цервикального скрининга при ложноотрицательных результатах цитологического исследования, обладает высокой прогностической ценностью и позволяет увеличить межскрининговый интервал до 5 лет [7]. Тем не менее, ВПЧ-тестирование у женщин в возрасте до 30 лет обладает низкой специфичностью, что нередко приводит к гипердиагностике и необоснованному лечению.

Кроме того, важна оценка экзогенных и эндогенных факторов риска развития ВПЧ-ассоциированного цервикального интраэпителиального плоскоклеточного поражения, к которым относят: раннее начало половой жизни, частую смену половых партнеров, курение, сопутствующие воспалительные заболевания органов малого таза, инфекции, передаваемые половым путем, большое количество беременностей и родов, инфекционные заболевания (ВИЧ, гепатит В и С), иммуносупрессивную терапию, продолжительное использование комбинированных оральных контрацептивов [1]. В то же время, несмотря на установленную значимость перечисленных факторов, их взаимосвязь с патологией шейки матки остается дискуссионной. Существуют литературные данные о том, что заболевания мультифакторной природы, к которым относится и цервикальное интраэпителиальное поражение, связаны с особенностями телосложения. Конституциональные особенности человека являются генетически детерминированным признаком и, вероятно, оказывают влияние на течение некоторых заболеваний и их прогрессию.

Выявление и определение значимости факторов риска, предрасполагающих к прогрессированию ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки, особенно у женщин раннего репродуктивного периода представляют научный и практический интерес.

**Цель работы** — изучение анамнестических и конституциональных особенностей у пациентов с цервикальными интраэпителиальными плоскоклеточными поражениями низкой степени злокачественности в раннем репродуктивном периоде.

**Материалы и методы.** В период с 2020 по 2022 г. проведено одномоментное проспективное обследование 31 пациента в возрасте от 18 до 29 лет с ВПЧ-ассоциированными цервикальными плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями низкой степени злокачественности (LSIL). Группу контроля составили 30 пациентов в возрасте от 18 до 29 лет, являвшихся носителями ВПЧ ВКР, без патологических результатов цитологического исследования микропрепаратов шейки матки, соответствующих NILM (negative for intraepithelial lesion or malignancy) — отсутствие интраэпителиальных поражений и с нормальными результатами расширенной кольпоскопии.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программного обеспечения MS Excel 10 и включала анализ средних выборочных количественных величин и их стандартных ошибок ( $M \pm m$ ) методом описательной статистики, расчет абсолютных и относительных частот встречаемости различных признаков, корреляционно-регрессионный анализ. В процедурах статистического анализа рассчитан достигнутый уровень статистической значимости ( $p$ ), при этом критический уровень принимался равным 0,05.

Качественные признаки, предполагающие бинарность ранжирования (есть признак — 1, нет признака — 0), не подчиняются нормальному закону распределения, поэтому при оценке статистической значимости различий между долями (абсолютными и относительными частотами) использовали критерий  $\chi^2$  (Chi Square) с поправкой Йетса (Yates) на непрерывность.

**Результаты и их обсуждение.** Возраст пациентов варьировал от 21 до 29 лет. Женщины основной группы и группы контроля были сопоставимы по возрасту (в основной группе —  $25,3 \pm 0,97$  лет, в группе контроля —  $24,6 \pm 1,16$  лет). У пациенток основной группы в половине случаев (52 %) LSIL были выявлены в ходе профилактических осмотров, у

некоторых пациентов причиной посещения врача акушера-гинеколога были жалобы на изменение характера выделений из половых путей ( $n = 7$ ; 23 %), нарушения менструального цикла ( $n = 5$ ; 16 %), диспареунию ( $n = 3$ ; 10 %), бесплодие ( $n = 2$ ; 6,5 %). В контрольной группе женщин доля данных патологических признаков была достоверно меньшей ( $p < 0,05$ ).

При анализе распространенности вредных привычек в обеих исследуемых группах в большинстве случаев (70 %) было отмечено курение. Являясь одним из общеизвестных провоцирующих факторов развития внутриэпителиальных поражений цервикального плоского эпителия (SIL), отмечена наибольшая его распространенность в основной группе ( $n = 18$ ; 58 %), достоверная разница с группой контроля ( $n = 7$ ; 23 %), что свидетельствует о корреляционной связи между курением и SIL.

Сравнительный анализ индекса массы тела не выявил статистически значимых различий между анализируемыми группами, в среднем составил  $20,3 \pm 2,3$  и  $21,7 \pm 1,7$  соответственно. Дефицит массы тела также оказался статистически незначимым, однако у пациентов с LSIL выявлен в трети случаев ( $n = 9$ ; 29 %). Ожирение в обеих исследуемых группах выявлено в единичных случаях ( $n = 2$ ; 3 %). По нашему мнению, конституциональные особенности пациентов с SIL требуют более точной оценки с использованием, вероятно, более чувствительных маркеров.

Статистический анализ показал достоверные различия между группами по общему числу злокачественных заболеваний у ближайших родственников пациентов. Так, в основной группе на онкологические заболевания различных органов и систем указывало 14 (45,2 %) пациентов, что в 2,4 раза чаще, чем в контрольной группе ( $n = 6$ ; 20 %). Среди пациентов основной группы с отягощенной онкологической наследственностью чаще других локализаций выявлены злокачественные заболевания молочной железы ( $n = 5$ , 36 %), шейки матки ( $n = 3$ , 21 %) и тела матки ( $n = 3$ , 21 %).

Анализируя акушерско-гинекологический анамнез, выявлено, что средний возраст наступления менархе в основной и контрольной группах оказался сопоставим и составил соответственно  $13 \pm 0,62$  и  $13 \pm 0,57$  лет. Дебют половой жизни в исследуемых группах статистически значимо различался и составил  $18,2 \pm 1,3$  года в основной группе и  $22,2 \pm 0,71$  в контрольной. Из этого следует, что более

раннее начало половой жизни в основной группе пациентов, вероятно, обеспечило более длительное персистирование ВПЧ ВКР и формирование LSIL.

В плане методов контрацепции прерванный половой акт как метод предупреждения нежелательной беременности пациентами основной группы, по сравнению с контрольной группой, использовался в 2,7 раза чаще. На момент проведения исследования использование презерватива в качестве барьерного метода контрацепции женщинами контрольной группы ( $n = 19$ ; 63 %) существенно превышало частоту его применения в основной группе пациентов ( $n = 9$ ; 29 %), хотя достоверных отличий получено не было. Следует отметить, что при сборе анамнеза среди пациентов обеих исследуемых групп, только четверть отметили, что проходили обследование на ИППП до использования незащищенного полового акта. Хотя бы однократный незащищенный половой акт отметили 70 % пациенток в обеих исследуемых группах.

Прием комбинированных оральных контрацептивов пациентами обеих групп в нашем исследовании оказался недостаточно распространенным методом контрацепции (основная группа —  $n = 5$ ; 16 % и контрольная группа —  $n = 6$ ; 19 %).

В ходе исследования нами также проанализирован репродуктивный анамнез пациентов, так как паритет беременностей, родов, аборт является признанным кофактором в развитии цервикальных плоскоклеточных неоплазий у ВПЧ-позитивных пациентов. Вероятно, это объясняется тем, что у женщин во время беременности зона трансформации на шейке матки увеличивается, изменяется иммунный ответ, что в комплексе обеспечивают трансформацию латентной папилломавирусной инфекции в цервикальное поражение.

В анамнезе у 14 пациентов (45 %) основной группы были беременности и роды, причем в трех случаях LSIL впервые было выявлено во время беременности. В контрольной группе беременности в анамнезе отмечали 16 пациентов (53 %). По результатам исследования репродуктивной функции двух анализируемых групп статистически значимых отличий по паритету беременностей и родов обнаружено не было, однако выявлено, что разрывы шейки матки в родах достоверно чаще встречались в основной группе.

Анализируемые группы женщин достоверно отличались по анамнезу искусственного

прерывания беременности. Аборт до 12 недель беременности отметила треть пациентов с LSIL ( $n = 13$ ; 35 %) и только 4 (13 %) пациента из контрольной группы.

Анализ гинекологической патологии показал, что частота ее встречаемости в основной и контрольной группах не имела достоверных отличий (таблица 1).

Таблица 1 — Структура гинекологической патологии у пациентов исследуемых групп

Гинекологические заболевания	Основная группа ( $n = 31$ )		Контрольная группа ( $n = 30$ )		$\chi^2$ (Yates)	$p$
	$n$	%	$n$	%		
Синдром поликистозных яичников	4	13	5	17	$\chi^2 = 1,17$	$p > 0,05$
Миома матки	5	16	4	13	$\chi^2 = 1,17$	$p > 0,05$
Функциональная гипоталамическая аменорея	1	3	4	7	$\chi^2 = 1,23$	$p > 0,05$
Киста яичника (функциональная)	3	10	2	13	$\chi^2 = 0,21$	$p > 0,05$
Аденомиоз	3	10	2	7	$\chi^2 = 1,52$	$p > 0,05$

Инфекционные заболевания половых органов, в особенности хронические, являются основным экзогенным фактором, способствующим развитию SIL и РШМ. Хроническое воспаление способствует развитию дистрофических изменений в многослойном плоском эпителии, нарушению межклеточных контактов, лейкоцитарной и лимфоцитарной ин-

фильтрации стромы. Данные изменения приводят к снижению герметизации эпителия, уменьшению количества гликогена и нарушению дифференцировки клеток в процессе метаплазии. Результаты нашего исследования генитальных инфекций анализируемых групп представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Структура генитальных инфекций у пациентов исследуемых групп

Генитальные инфекции	Основная группа ( $n = 31$ )		Контрольная группа ( $n = 30$ )		$\chi^2$ (Yates)	$p$
	$n$	%	$n$	%		
Бактериальный вагиноз	20	61	7	23	$\chi^2 = 5,21$	$p < 0,05$
Хронический вульвовагинальный кандидоз	7	23	5	16	$\chi^2 = 1,12$	$p > 0,05$
Хламидиоз	8	26	3	10	$\chi^2 = 5,14$	$p < 0,05$
Микоплазмоз	3	10	2	7	$\chi^2 = 0,91$	$p > 0,05$
Трихомониаз	6	19	4	13	$\chi^2 = 1,53$	$p > 0,05$
Гонорея	1	3	0	0	$\chi^2 = 0,52$	$p > 0,05$

Дисбиотические нарушения вагинальной микрофлоры и хламидийная инфекция среди пациентов основной группы встречались достоверно чаще в сравнении с контрольной группой. При исследовании распространенности остальных ИППП в анализируемых группах достоверные отличия выявлены не были.

**Заключение.** Резюмируя изложенное выше очевидно, что эффективность и успешность скрининговых мероприятий зависят не только от квалификации врачей, широты охвата населения, но и от его осведомленности о проблеме рака шейки матки. Результаты проведенного исследования подчеркнули важность информированности молодых женщин о сохра-

нении и укреплении репродуктивного здоровья с детского возраста.

Ввиду того, что пик заболеваемости РШМ приходится в основном на молодой возраст пациентов (30–34 года), а цервикальные интраэпителиальные поражения активно выявляются в доскрининговом периоде (до 30 лет), необходимо продолжить поиск эпигенетических факторов, предрасполагающих к длительной персистенции ВПЧ ВКР. Результаты, полученные в ходе нашего исследования, требуют дальнейшего изучения с целью своевременного прогнозирования ВПЧ-ассоциированных цервикальных плоскоклеточных интраэпителиальных поражений для оптимизации тактики их ведения.

**Список цитированных источников**

1. World Health Organization. Reproductive Health et al. Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice. — World Health Organization, 2014. — 440 p.
2. Шабалова, И. П. Цитология жидкостная и традиционная при заболеваниях шейки матки. Цитологический атлас / И. П. Шабалова, К. Т. Касоян. — 4-е изд. — Тверь : Триада, 2016. — 320 с.
3. Популяционный скрининг рака шейки матки : учеб.-метод. пособие / Т. М. Литвинова [и др.]. — Минск: БГМУ, 2022. — 43 с.
4. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки. Клинические рекомендации МЗ РФ. — М., 2020. — 59 с.
5. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. — Geneva : WHO, 2020. — 52 p.
6. Об изменении приказов Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 28 июля 2017 г. № 830 и от 27 фев. 2018 г. № 117 : приказ М-ва здравоохр. Респ. Беларусь от 31 нояб. 2021 г. № 1505. — Минск, 2021. — 50 с.
7. Международная ассоциация по патологии шейки матки и кольпоскопии [Электронный ресурс]. — Режим доступа: [www.IFCPC.info/](http://www.IFCPC.info/) com. — Дата доступа: 16.06.2022.

**Anamnestic and constitutional features of patients with cervical pathology patients in the early reproductive period**

*Mozheiko L. F., Pinchuk T. V.*

*Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus*

The article is dedicated to a contemporary approach to the cervical cancer (CC) prediction and cervical intraepithelial lesions of the squamous epithelium prior to it and puts emphasis on recent trends in population screening of CC. The authors demonstrate their research on the comparative characteristics of the anamnestic and constitutional data of female patients under the age of 30 infected with the human papillomavirus of high carcinogenic risk (HPV HCR) are presented. The authors reveal that some of these characteristics exercise a firm influence on the contraction of HPV-associated cervical intraepithelial squamous cell lesions with a low degree of malignancy.

**Keywords:** pathology of the cervix, cervical squamous intraepithelial lesion, human papillomavirus, screening, anamnesis.

*Поступила 01.07.2022*