

УДК 618.146-006.6:615.272.2

<https://doi.org/10.63030/2307-4795/2024.17.A.23>

ВЛИЯНИЕ МИКРОНУТРИЕНТОВ НА ТЕЧЕНИЕ ЦЕРВИКАЛЬНЫХ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫХ ПОРАЖЕНИЙ

Пинчук Т.В.

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

Резюме. Предраковые заболевания и рак шейки матки продолжают оставаться актуальной проблемой мирового здравоохранения и в большинстве случаев обусловлены персистенцией вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР). Факт инфицирования ВПЧ ВКР является неотъемлемым, и в то же время недостаточным условием для цервикального канцерогенеза. Ряд исследований

посвящен поиску факторов, влияющих на течение папилломавирусной инфекции и злокачественную трансформацию цервикального эпителия, что позволит прогнозировать течение данной группы заболеваний. В статье представлены результаты изучения влияния некоторых микронутриентов (витамин Д, железо, цинк, медь) на течение ВПЧ-ассоциированных цервикальных плоскоклеточных интраэпителиальных поражений низкой степени (LSIL).

Ключевые слова: цервикальное плоскоклеточное интраэпителиальное поражение, LSIL, витамин Д, микронутриенты, прогнозирование.

Введение. Профилактика является основополагающей и наиболее экономически эффективной стратегией борьбы с раком любой локализации. Исключение либо модификация соответствующих факторов риска позволяет предотвратить от 30 до 50 % всех случаев рака [1].

Рак шейки матки (РШМ) остаётся четвертым по распространенности видом рака у женщин в мире: в 2022 г. зарегистрировано около 660 000 новых случаев данного заболевания и около 350 000 случаев смерти от него [2]. Статистика заболеваемости РШМ за последние годы не имеет значимой положительной динамики, что послужило причиной обозначения данной проблемы экспертами ВОЗ как глобальной, а повышение мер по эффективности профилактики ВПЧ-ассоциированных предраковых поражений и РШМ заявлено в качестве одного из ключевых элементов Глобальной стратегии ВОЗ по ВИЧ, гепатиту и инфекциям, передаваемым половым путем на 2022–2030 гг. [3]. Целью глобальной стратегии ВОЗ является ликвидация РШМ как проблемы общественного здравоохранения, подразумевающая сокращение числа новых случаев заболевания ежегодно до 4 или менее на 100 000 женщин [4]. Для реализации поставленной цели, экспертами ВОЗ к 2030 г. установлены следующие задачи: 90 % девочек к 15 годам должны быть вакцинированы против ВПЧ; 70 % женщин к возрасту 35–45 лет должны пройти высококачественный скрининг; 90 % женщин с заболеваниями шейки матки должны получить лечение [4].

Профилактическая вакцинация, скрининг и лечение предраковых заболеваний и РШМ доступны благодаря осведомлённости об этиологии данной группы заболеваний – вирусе папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР), с длительной персистенцией которого ассоциировано 95 % всех случаев РШМ [3]. Важно подчеркнуть, что РШМ – единственный ВПЧ-ассоциированный тип рака, для выявления которого имеются скрининговые тесты, с помощью которых цервикальная патология всё чаще выявляется на этапе, предшествующем инвазивному раку. Речь идёт о цервикальных интраэпителиальных плоскоклеточных поражениях (cervical squamous intraepithelial lesion – SIL), имеющих две последовательные стадии: цервикальные интраэпителиальные плоскоклеточные поражения низкой степени – LSIL (low grade squamous intraepithelial lesion) и высокой степени – HSIL (high grade squamous intraepithelial lesion).

Мировой опыт профилактической вакцинации от ВПЧ берёт своё начало с 2006 г., когда была зарегистрирована первая вакцина для профилактики заболеваний, связанных с ВПЧ. За этот ощутимый промежуток времени вакцина от ВПЧ подтвердила свою безопасность и эффективность, в результате чего в настоящее время ряд стран рассматривает возможность дополнения национального календаря прививок вакцинацией против ВПЧ девочек в возрасте с 9 до 14 лет. В то же время 125 стран (64 %) уже включили данную вакцину в свои национальные программы вакцинации для применения у девочек, 47 стран (24 %) – также для применения у мальчиков [5].

В плане цервикального скрининга с 30.11.2021 г. в Республике Беларусь произошли изменения, и скрининг РШМ проводится у женщин в возрасте от 30 до 60 лет путём ВПЧ-тестирования 1 раз в 5 лет [6]. В доскрининговом периоде (в возрасте до 30 лет), учитывая высокую вероятность как носительства, так

и спонтанной элиминации ВПЧ ВКР, выполняется тест Папаниколау 1 раз в 3 года – в 21, 24 и 27 лет [6].

Цервикальные интраэпителиальные плоскоклеточные поражения низкой степени (LSIL) составляют большинство цитологических и гистологических аномалий, выявляемых в результате цервикального скрининга, и являются первоначальным результатом персистенции ВПЧ ВКР, в большинстве случаев спонтанно регрессируя в течение нескольких лет после выявления. При этом точные показатели спонтанной регрессии LSIL трудно прогнозируемы из-за гетерогенности пациентов. Из этого следует, что персистенция ВПЧ ВКР необходима, но недостаточна для цервикального канцерогенеза. Подтверждённый факт инфицирования ВПЧ ВКР либо аномальное цитологическое заключение не позволяют достоверно прогнозировать развитие и течение цервикального интраэпителиального плоскоклеточного поражения, а также риск его трансформации в РШМ у конкретного пациента.

Общеизвестные факторы риска ВПЧ-ассоциированных предраковых заболеваний и РШМ включают в себя степень онкогенности типа ВПЧ, иммунный статус, наличие других инфекций, передающихся половым путем, количество родов, длительное использование гормональных контрацептивов и курение [2, 7]. Однако первостепенное влияние каждого из перечисленных факторов на цервикальный онкогенез дискуссионно и диктует потребность в поиске дополнительных факторов, влияющих на течение папилломавирусной инфекции и злокачественную трансформацию цервикального эпителия, что позволит прогнозировать течение данной группы заболеваний и персонифицировать диагностические и терапевтические подходы.

В последние годы опубликован ряд исследований, рассматривающих уровни микронутриентов при различных типах рака, в том числе при предраковых заболеваниях и РШМ [8, 9, 10], что обусловлено их первостепенным влиянием на широкий спектр ферментативных реакций и физиологических процессов. Большинство микронутриентов обеспечивают антиоксидантную активность, противодействуя свободным радикалам и предотвращая повреждение ДНК. Некоторые из них дополнительно являются геномными регуляторами, оказывающими влияние на реакции метилирования, иммуносупрессию, синтез нуклеотидов, клеточную пролиферацию и апоптоз.

По предварительным результатам систематического обзора E. Avila et al. (2023), эндокринная система витамина Д играет профилактическую роль в отношении РШМ, в основном на ранних стадиях заболевания, действуя на уровне подавления пролиферации клеток, способствуя апоптозу и модулируя воспалительные реакции [9].

Цинк является неотъемлемой частью многих ферментов и факторов транскрипции, регулирующих ключевые клеточные функции, такие как реакция на окислительный стресс, репликация ДНК, репарация повреждений ДНК, клеточный цикл и апоптоз. По мнению F. Ferrari et al. (2023), сниженный уровень цинка в сыворотке крови может быть обнаружен у пациентов с предраковыми заболеваниями шейки матки, преимущественно на более поздних стадиях [8]. В то же время A. Sravanì et al. (2023) установили положительную корреляцию между уровнем меди и степенью предракового поражения шейки матки [10].

Очевидно, что полученные выводы вышеуказанных исследований требуют дальнейшего углубленного изучения с целью детализации влияния микронутриентов на течение предраковых заболеваний и РШМ, что обуславливает актуальность данного исследования.

Цель работы: изучить влияние сывороточного уровня микронутриентов (витамин Д, железо, цинк, медь) на течение цервикальных интраэпителиальных плоскоклеточных поражений низкой степени.

Материалы и методы: На клинической базе кафедры акушерства и гинекологии УО «Белорусский государственный медицинский университет» в период с 2020 по 2024 гг. проведено лонгитюдное проспективное когортное исследование, в которое была включена 81 женщина в возрасте от 18 до 35 лет с ВПЧ-ассоциированными цервикальными плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями низкой степени (LSIL). Исследование одобрено членами Комитета по биомедицинской этике УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Критериями включения в исследование явились: возраст от 18 до 35 лет; наличие ВПЧ-ассоциированного цервикального плоскоклеточного интраэпителиального поражения низкой степени (LSIL), подтверждённого гистологически; письменное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критериями исключения из исследования стали: приём пациентом биологически активных добавок к пище в виде витаминов и/или минералов, а также иммуномодулирующих препаратов в течение последних 6 месяцев перед участием в исследовании; тяжелая соматическая или гинекологическая патология; вакцинация против вируса папилломы человека; наличие на момент включения в исследование следующих заболеваний и состояний: морфологически верифицированные злокачественные образования (в том числе шейки матки), беременность и лактация, инфекции, передаваемые половым путем.

При выполнении исследования на каждого пациента была заведена и заполнена индивидуальная карта (первичный учетный документ), в которой отмечались паспортные данные, возраст, данные общего и акушерско-гинекологического анамнеза, включающие сопутствующую гинекологическую и экстрагенитальную патологию, результаты антропометрических, клинико-лабораторных и специальных методов исследования.

В начале исследования всем пациентам выполнялось определение в сыворотке крови содержания витамина Д, сывороточного железа, цинка и меди. Оценка уровня витамина Д проводилась с помощью иммуноферментного анализатора Multiskan SkyHigh, набора реагентов Fine Test, VD (Vitamin D) ELISA Kit. Микроэлементы определяли с помощью полуавтоматического биохимического анализатора Clima MC-15 RFID; сывороточное железо – используя набор реагентов «Железо феррозин», цинк – посредством набора реагентов Zinc 5-Br-PAPS, медь – при помощи набора реагентов Copper, 3,5-DiBr-PAESA.

Спустя два года динамического наблюдения пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от исхода LSIL: 1-ю исследуемую группу составили 52 пациента, у которых не наблюдалось прогрессирования LSIL; во 2-ю группу включены 29 женщин с прогрессированием LSIL до цервикальных интраэпителиальных плоскоклеточных поражений высокой степени (HSIL) и выше (преинвазивный рак шейки матки – cancer in situ).

Результаты исследований подвергнуты статистической обработке с применением программ MS Office Excel 2013, DataTab Statistics Software. Проверяли распределение полученных данных на нормальность; при отличном от нормального распределении описательная статистика проводилась с применением непараметрических методов – определяли медиану, верхний и нижний квартили, результаты представляли в форме Me [LQ; UQ]. 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. Первоочередно проводилась сравнительная оценка возраста пациентов, результаты которой представлены на рисунке 1.

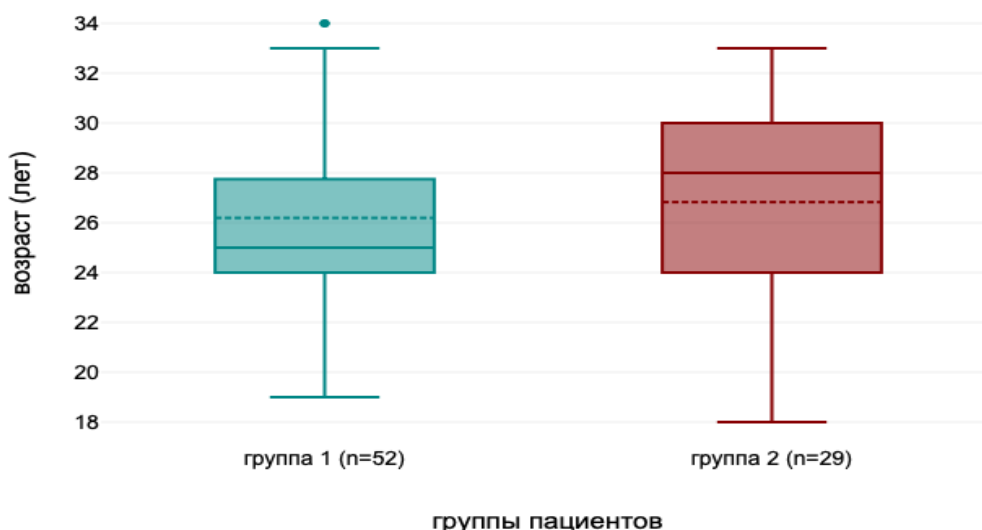


Рисунок 1 – Возраст пациентов в исследуемых группах

Медиана возраста пациентов 1-й исследуемой группы составила 25 [24; 27] лет, 2-й группы – 28 [24; 30] лет. Согласно критерию Манна–Уитни, статистически значимых межгрупповых различий по возрасту не отмечено ($U=662,00$, $p=0,369$).

Сравнительный анализ индекса массы тела (ИМТ) пациентов позволил выявить достоверные различия по частоте встречаемости дефицита массы тела. Так, в группе с прогрессированием LSIL, ИМТ $<18,5$ кг/м² отмечен у 16 (55,17 %) пациентов, в то же время в группе без прогрессирования LSIL – у 7 (13,46 %) пациентов ($\chi^2=15,93$; $p<0,001$). Избыточная масса тела (ИМТ 25,0–29,9 кг/м²) отмечена лишь у одной пациентки (1,92 %) 1-й группы. Пациентов с ожирением (ИМТ $>30,0$ кг/м²) в обеих исследуемых группах выявлено не было.

При оценке распространенности курения как одного из кофакторов цервикального канцерогенеза, отмечена бóльшая его распространённость среди пациентов 2-й группы ($n=18$; 62,07 %) и достоверная разница ($\chi^2=22,79$; $p<0,001$) по распространённости в сравнении с пациентами 1-й группы ($n=6$; 11,54 %).

На основании изучения возраста менархе, длительности менструации и показателей менструального цикла проанализирована менструальная функция пациентов обеих групп (таблица 1).

Таблица 1 – Характеристика менструальной функции у пациентов исследуемых групп

Показатель	1-я группа (n = 52)	2-я группа (n = 29)	Статистическая значимость различий	
	Me [LQ; UQ]	Me [LQ; UQ]	<i>p</i>	<i>U</i>
Возраст менархе, лет	13,5 [13; 14]	13 [12; 14]	0,061	610,50
Длительность менструации, дни	6 [3; 8]	6 [4; 7]	0,536	690,50
Длительность менструального цикла, дни	28 [27; 30]	28 [28; 30]	0,829	731,50

Из приведенной таблицы следует, что статистически значимых межгрупповых различий по исследуемым параметрам менструальной функции не выявлено. При более детальном анализе характера менструального цикла установлено, что отклонения менструального цикла по длительности от нормы (24–38 дней – FIGO, 2011) отмечены

у 3 (5,77 %) пациентов 1-й исследуемой группы и у 5 (17,24 %) пациентов 2-й группы ($\chi^2 2,75$; $p=0,098$). Аномальные маточные кровотечения в анамнезе наблюдались у 6 (11,54 %) и у 4 (13,79 %) пациентов соответственно ($\chi^2 0,087$; $p=0,768$). Дисменорею отметили 11 (21,15 %) женщин 1-й группы и 6 (20,67 %) – 2-й группы ($\chi^2 0,002$; $p=0,961$).

Далее был проведен анализ микронутриентного статуса исследуемых пациентов, в ходе которого установлено, что ведущую роль в прогрессировании LSIL играет сывороточный уровень витамина Д (рисунок 2).

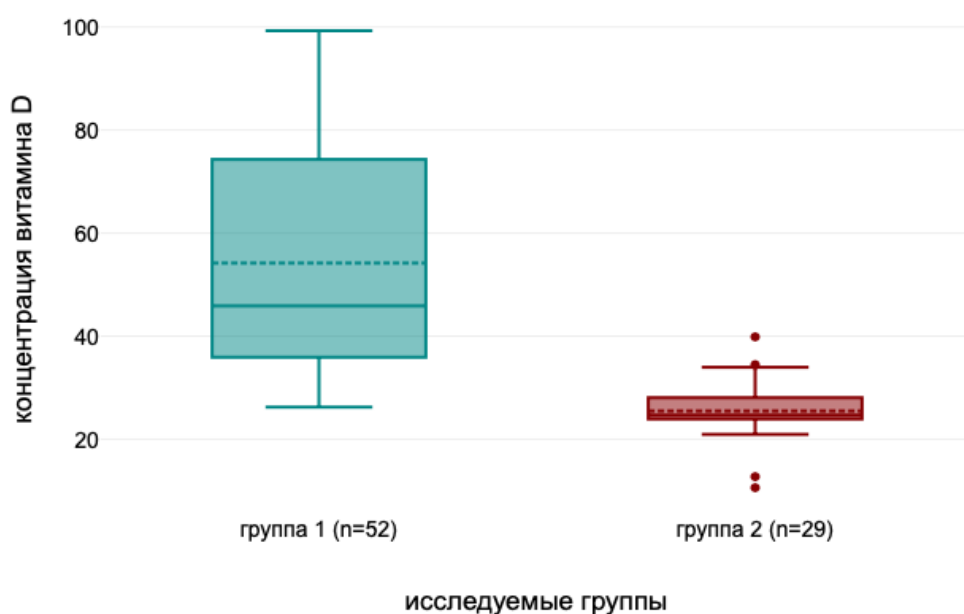


Рисунок 2 – Концентрация витамина Д в сыворотке крови у пациентов исследуемых групп

Медиана концентрации витамина Д в сыворотке крови у пациентов 1-й исследуемой группы составила 45,88 [35,91; 74,31] нг/мл, в то время у пациентов 2-й группы – 24,68 [23,92; 28,06] нг/мл, при этом, согласно критерию Манна–Уитни, выявлены статистически значимые межгрупповые различия ($U=54,00$, $p<0,001$).

Уровень витамина Д также проанализирован с учётом общепризнанных критериев нормального его содержания в сыворотке крови (оптимальный уровень > 30 нг/мл, недостаточность 20–29 нг/мл, умеренный дефицит 10–20 нг/мл, выраженный дефицит <10 нг/мл) (таблица 2).

Таблица 2 – Сывороточные уровни витамина Д в исследуемых группах

Содержание витамина Д (нг/мл) в сыворотке крови	1-я группа (n, %)	2-я группа (n, %)	Критерий χ^2	Уровень значимости (p)
Оптимальный уровень (>30 нг/мл)	46 (88,46 %)	4 (13,79 %)	43,937	$<0,001$
Недостаточность (20–30 нг/мл)	4 (7,69 %)	23 (79,31 %)	42,970	$<0,001$
Умеренный дефицит (10–20 нг/мл)	2 (3,84 %)	2 (6,89 %)	0,369	0,544
Выраженный дефицит (<10 нг/мл)	–	–	–	–

Из представленных данных очевидно, что у женщин с прогрессированием LSIL отмечалась статистически достоверно более низкая концентрация витамина Д в сыворотке крови, что может быть перспективным управляемым фактором риска течения цервикальных интраэпителиальных поражений и эффективной

терапевтической и профилактической мишенью в плане предраковых заболеваний шейки матки.

Далее проводилась сравнительная характеристика сывороточных уровней некоторых микроэлементов у пациентов исследуемых групп (таблица 3).

Таблица 3 – Сывороточные уровни микроэлементов у пациентов исследуемых групп

Показатель	1-я группа (n = 52)	2-я группа (n = 29)	Статистическая значимость различий	
	Me [LQ; UQ]	Me [LQ; UQ]	<i>p</i>	<i>U</i>
Уровень железа (мкмоль/л)	15,5 [11,42; 20,83]	13,29 [11,46; 18,03]	0,250	636,50
Уровень цинка (мкмоль/л)	10,77 [8,7; 12,17]	10,71 [9,42; 12,62]	0,602	700,50
Уровень меди (мкмоль/л)	7,52 [7,09; 8,07]	7,25 [7,07; 7,48]	0,566	4520,50

Из данных, приведенных в таблице 3, следует, что статистически значимых различий по анализируемым микроэлементам выявлено не было. При этом медианы уровней сывороточного цинка и меди оказались ниже общепринятых референсных значений: так, уровень цинка в сыворотке крови у взрослых в норме составляет 11–18 мкмоль/л. В настоящем исследовании медиана сывороточного цинка составила 10,77 мкмоль/л у пациентов 1-й группы и 10,71 мкмоль/л – у 2-й группы. Нормальным для женщин диапазоном содержания меди в сыворотке крови является уровень 12,6–24,4 мкмоль/л, при этом медиана уровня меди в сыворотке крови у исследуемых пациентов составила 7,52 мкмоль/л в 1-й группе и 7,25 мкмоль/л – во 2-й группе.

Вероятно, полученные результаты сывороточных уровней микроэлементов диктуют необходимость продолжить исследование в направлении оценки их клинико-прогностической значимости в плане развития и течения цервикальных интраэпителиальных плоскоклеточных поражений с расширением выборки.

Заключение. Несмотря на возможность первичной, вторичной и третичной медицинской профилактики РШМ, данное заболевание не теряет своей актуальности и значимости. Цервикальные интраэпителиальные плоскоклеточные поражения, являясь предраковыми заболеваниями шейки матки и активно выявляясь в ходе цервикального скрининга, являются нозологией, требующей комплексного подхода и прогностически-ориентированной направленности со стороны клинициста, так как все чаще выявляются у женщин раннего репродуктивного возраста, нередко – с нереализованной репродуктивной функцией. Определение перспективных управляемых факторов риска прогрессирования цервикальных интраэпителиальных поражений откроет новые терапевтические и профилактические возможности в плане предраковых заболеваний шейки матки.

Результаты настоящего исследования доказывают, что витамин Д играет важную роль в профилактике цервикального канцерогенеза. Своевременная коррекция и динамический контроль уровня витамина Д и таких микроэлементов, как медь и цинк, могут обладать потенциалом в канцеропревенции РШМ. Учитывая полученные результаты и сопоставляя их с выводами уже имеющихся публикаций по данной проблеме, очевидна актуальность продолжения проводимого исследования с целью определения роли микронутриентов в развитии и течении цервикальных интраэпителиальных плоскоклеточных поражений и профилактике РШМ.

Литература

1. Preventing Cancer [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.who.int/activities/preventing-cancer>. – Дата доступа: 05.09.2024.
2. Cervical cancer [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>. – Дата доступа: 05.03.2024.
3. Global health sector strategies on, respectively, HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections for the period 2022–2030. – Geneva: World Health Organization; 2022. – 125 p. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240053779>. – Дата доступа: 18.07.2022.
4. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. – Geneva: World Health Organization; 2020. – 52 p. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>. – Дата доступа: 17.11.2020.
5. Еженедельный эпидемиологический бюллетень. – Вып. 97. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/366371/WER9750-rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y/>. – Дата доступа: 16.12.2022.
6. Об изменении приказов Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 28 июля 2017 г. №830 и от 27 фев. 2018 г. №117: приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 31 нояб. 2021 г. №1505. – Минск, 2021. – 50 с. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.bsmu.by/upload/docs/universitet/lech/2021-2/12-21/10-12/prikaz-1505.pdf>. – Дата доступа: 31.11.2021.
7. Можейко, Л.Ф., Пинчук, Т.В. Особенности течения цервикальных интраэпителиальных поражений низкой степени тяжести у женщин репродуктивного возраста / Л.Ф. Можейко, Т.В. Пинчук // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности. Сборник научных трудов. – 2022. – Вып. 15. – С. 162–167.
8. Ferrari, F.A. The Role of Micronutrients in Human Papillomavirus Infection, Cervical Dysplasia, and Neoplasm / F. Ferrari [et al.] // Healthcare. – 2023. – Vol. 11, iss. 11. – <https://doi.org/10.3390/healthcare11111652>.
9. Avila, E. The Preventive Role of the Vitamin D Endocrine System in Cervical Cancer / E. Avila [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 12, iss. 24. – <https://doi.org/10.3390/ijms24108665>.
10. Sravani, A.B. Human papillomavirus infection, cervical cancer and the less explored role of trace elements / A.B. Sravani [et al.] // Biological Trace Element Research. – 2023. – Vol. 201. – P. 1026–1050. – <https://doi.org/10.1007/s12011-022-03226-2>.

THE INFLUENCE OF MICRONUTRIENTS ON THE COURSE OF CERVICAL INTRAEPITHELIAL SQUAMOUS LESIONS

Pinchuk T.V.

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

Precancerous conditions and cervical cancer continue to be a pressing issue for global healthcare and are predominantly caused by the persistence of high-risk oncogenic human papillomavirus (HPV HR). The fact of being infected with HPV HR is an essential, but not sufficient, condition for cervical carcinogenesis. Numerous studies have been dedicated to identifying factors that influence the course of HPV infection and the malignant transformation of cervical epithelium, which would enable better prediction of the progression of these conditions. This article presents the results of studying the impact of certain micronutrients (Vitamin D, iron, zinc, copper) on the progression of HPV-associated low-grade squamous intraepithelial lesions (LSIL).

Keywords: cervical squamous intraepithelial lesion, LSIL, Vitamin D, micronutrients, prognosis.

Поступила 29.09.2024