

СКРИНИНГ-ДИАГНОСТИКА ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА У ПАЦИЕНТОВ С ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИЕЙ

**Вербицкая М.С.¹, Савицкая В.М.¹, Акулич Н.С.¹, Шостак В.А.¹, Подрезенко Е.Ф.²,
Легостаева И.В.²**

¹ Учреждение образования

«Белорусский государственный медицинский университет»,

² УЗ «5-я городская клиническая больница»,

г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. В статье проанализированы 70 случаев дисплазии шейки матки в УЗ «5-я городская клиническая больница» за период 2018–2022 г. Установлено, что амбулаторную диагностику на носительство вируса папилломы человека (далее – ВПЧ) проходит только менее одной четвертой части пациентов, также выявлена достаточно низкая степень вакцинопрофилактики ВПЧ-ассоциированной дисплазии шейки матки в исследуемой группе. Наличие хламидиоза и других инфекций, передающихся половым путем, усугубляет течение цервикальной интраэпителиальной неоплазии.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, дисплазия шейки матки, вакцинация против ВПЧ, ИППП.

Введение. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии (CIN) представляют собой атипическую трансформацию плоскоклеточного эпителия без инвазии в строму и являются предикторами рака шейки матки. Персистенция вируса папилломы человека связана с развитием и прогрессированием цервикальной интраэпителиальной неоплазии, наличие которой в большинстве случаев приводит к развитию высококодифференцированного рака шейки матки [1].

HPV-инфекция характеризуется крайне высокой распространенностью среди молодых женщин: по данным исследований, пик заражения в 20 % приходится на женщин в возрасте 20–24 лет, с последующим снижением частоты инфицирования среди женщин старше 30 лет. Результаты современных исследований демонстрируют высокую распространенность дисплазии и рака шейки матки среди пациенток с ВИЧ-инфекцией и СПИДом [2].

В 2020 году в мире зафиксировано 604 127 новых случаев рака шейки матки (РШМ), что составило 3,1 % в структуре общей онкологической, оказалось на 35 000 случаев больше, чем в 2018 году [3].

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. Одним из основных регламентирующих документов является приказ № 1505 от 31.11.2021 г. с инструкцией Министерства здравоохранения Республики Беларусь «О порядке проведения скрининга рака шейки матки», согласно которой популяционный скрининг РШМ следует проводить женщинам в возрасте от 30 до 60 лет путем определения ВПЧ шейки матки (ВПЧ-тест) с помощью ПЦР 1 раз в 5 лет. ВПЧ-тестирование проводится женщинам, которым в текущем году на момент тестирования исполнилось 30, 35, 40, 45, 50, 55 и 60 лет. В следующем году для проведения ВПЧ-тестирования приглашаются женщины, которым в год тестирования исполнилось 30, 35, 40, 45, 50, 55 и 60 лет. При положительном ВПЧ-тесте женщине проводится кольпоскопия с прицельной биопсией шейки матки [4]. Доступность тестирования на вирус папилломы человека делает скрининг на рак шейки матки, который занимает 4 место в структуре онкологических заболеваний среди женщин трудоспособного возраста в Республике Беларусь, более эффективным.

Следует отметить, что в последние годы в мире отмечается рост заболеваемости РШМ у женщин молодого возраста. За последние 50 лет у женщин в возрасте 25–29 лет произошло увеличение заболеваемости РШМ в 5,1 раз. 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 % [4].

По прогностическим оценкам экспертов, к 2030 г. (с учетом роста населения и увеличения ожидаемой продолжительности предстоящей жизни) в развивающихся странах рост показателей заболеваемости и распространенности РШМ составит 40 %, а в развитых странах – 11 %. Если сегодня не проводить своевременные мероприятия по профилактике и лечению РШМ, то после 2050 г. ежегодно в мире РШМ будет заболеть 1 млн. женщин [5].

Основным методом профилактики ВПЧ является вакцинация, которая эффективна в профилактике заболеваний шейки матки, включая интраэпителиальную неоплазию (CIN II или III) и аденокарциному *in situ*. В настоящее время в мире разработаны и внедрены 3 вакцины от ВПЧ: четырех-валентная вакцина от ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18,

девяти-валентная вакцина от ВПЧ типов 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 и бивалентная вакцина от ВПЧ 16 и 18-го типов, обеспечивающая защиту для женщин и мужчин от инфицирования и развития в последующем ВПЧ-ассоциированных заболеваний. После иммунизации 9-, 4- и 2-валентной вакцинами сообщалось о сероконверсии у 93–100 % женщин и 99–100 % мужчин [6].

Это продемонстрировано в крупных рандомизированных исследованиях 4-, 9- и 2-валентных вакцин и подтверждено популяционными данными из регионов, сообщающих о снижении частоты заболеваний шейки матки после внедрения вакцинации. Кроме того, показано, что 4- и 9-валентные вакцины против ВПЧ дополнительно снижают частоту развития интраэпителиальной неоплазии влагалища (VaIN – vaginal intraepithelial neoplasia) и вульвы (VIN – vulvar intraepithelial neoplasia). Эффективность вакцинации наиболее высока у тех, у кого ранее не было ВПЧ-инфекции [6, 7].

В России и в Беларуси в настоящее время доступны и четырехвалентная «Гардасил», и двухвалентная «Церварикс» профилактические вакцины от ВПЧ и ассоциированных с ним заболеваний. Вакцинация против ВПЧ во время беременности не рекомендована из-за отсутствия достаточной информации о ее безопасности.

По состоянию на февраль 2019 г., 91 страна включила ВПЧ-вакцину в свои национальные программы иммунизации (WHO. Vaccine in National Immunization Programme Update February 2019 Available at: https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/VaccineIntroStatus.pptx). При этом серьезных нежелательных эффектов, связанных с применением вакцинации, не зарегистрировано ни в одной стране [7].

В соответствии с рекомендациями Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), рекомендована плановая вакцинация против ВПЧ для женщин (класс 1A) и мужчин (класс 1B) в следующих возрастных диапазонах: – всем в возрасте от 9 до 12 лет; – для подростков и взрослых в возрасте от 13 до 26 лет, которые ранее не вакцинированы или которые еще не завершили серию вакцин.

Согласно рекомендациям ACIP, в возрасте до 13 лет достаточно провести двукратную вакцинацию с интервалом в 6 мес (степень 2C). Для пациенток старше 13 лет проводится трехкратное введение вакцины. Пациенты с ослабленным иммунитетом также должны получить серию из 3 доз. Рекомендовано использовать 9-валентную вакцину против ВПЧ (степень 1B) [8].

По данным Ю.Э. Доброхотовой и Е.И. Боровковой (2021), многоцентровые двойные слепые плацебо-контролируемые исследования продемонстрировали эффективность 4-, 9- и 2-валентной вакцин против ВПЧ в отношении предотвращения инцидентной и персистирующей ВПЧ-инфекции и развития CIN. Также показали высокую эффективность против вагинальной и вульварной неоплазии 4- и 9-валентные вакцины против ВПЧ. Они продемонстрировали эффективность против генитальных бородавок, связанных с ВПЧ 6 и ВПЧ 11, а также снижение анальной интраэпителиальной неоплазии, оральная и анальная инфекции ВПЧ у женщин. Данные как регистрационных испытаний, так и систем наблюдения за безопасностью после выдачи лицензии показывают, что вакцина безопасна и хорошо переносится, за исключением легких реакций в месте инъекции. Поствакцинальные синкопальные явления не являются специфичными для вакцины против ВПЧ [8].

Однако необходимо помнить, что иммунизация против ВПЧ неэффективна для устранения уже имеющейся инфекции ВПЧ, генитальных бородавок или аногенитальной интраэпителиальной неоплазии. Статус вакцинации против ВПЧ не влияет на рекомендации по скринингу рака шейки матки. [8].

Цель работы: проанализировать частоту ВПЧ диагностики, процент вакцинированных пациентов против вируса папилломы человека среди женщин с установленным диагнозом дисплазии шейки матки различной степени выраженности.

Задачи:

1. Изучить структуру степени тяжести цервикальной интраэпителиальной неоплазии шейки матки;
2. Проанализировать раннее выявление заболевания и частоту совпадений диагноза по степени тяжести дисплазии шейки матки, установленной в женской консультации и в стационаре;
3. Оценить степень проведения амбулаторного обследования пациентов с дисплазией шейки матки на ВПЧ;
4. Проанализировать степень проявления цервикальной интраэпителиальной неоплазией у женщин, вакцинированных против ВПЧ;
5. Оценить влияние ко-инфекции на течение и степень выраженности цервикальной интраэпителиальной неоплазии.

Материалы и методы. Проводилось ретроспективное исследование 70 медицинских карт стационарных пациентов, прошедших лечение в УЗ «5-я городская клиническая больница» г. Минска в период 2018–2022 г., у которых был установлен диагноз цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) шейки матки. Изучалась частота проведения скрининг исследований ВПЧ амбулаторно, оценивались результаты.

Изучалась степень иммунизации вакцинами «Гардасил» и «Церварикс». Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакетов программ «MicrosoftExcel».

Результаты и их обсуждение. Средний возраст в исследуемой группе составил $42,4 \pm 14,9$ года (минимальный 23, максимальный 80). Женщины в возрасте 23–49 лет занимают 75 % исследуемой группы.

В исследуемой группе количество пациентов с CIN 1 – 11 (15,7 % от общего числа пациентов), с CIN 2 – 38 (54,3 %), CIN 3 – 21 (30 %). Количество пациентов, обследованных на ВПЧ, – 17 (21,4 %), среди них носители вируса папилломы человека – 15 (88,2 %), у остальных – 2 (11,8 %) – не было никаких данных о наличии или отсутствии вируса папилломы человека. Количество пациентов с диагностированным вирусом папилломы человека с установленным диагнозом CIN 1 – 3 (27,3 %), с CIN 2 – 3 (7,9 %), с CIN 3 – 9 (42,9 %). Было установлено, что диагностика вируса папилломы человека у пациентов с дисплазией шейки матки статистически значима ($p < 0.01$).

Таблица 1 – Процентное соотношение степеней тяжести дисплазии шейки матки

Степень тяжести цервикальной интраэпителиальной неоплазии	Процентное соотношение
CIN 1	15.7 %
CIN 2	54.3 %
CIN 3	30 %

С точки зрения современной медицины, ВПЧ инфекцией можно управлять – вакцины против вируса папилломы человека (ВПЧ) являются одними из наиболее эффективных вакцин. Доступные в настоящее время профилактические вакцины против ВПЧ основаны на вирусоподобных частицах, которые самопроизвольно собираются из основного капсидного белка L1. Все вакцины нацелены в первую очередь на ВПЧ-16 и ВПЧ-18, типы, вызывающие большинство видов рака, связанных с ВПЧ. Количество женщин, имеющих в анамнезе иммунизацию против вируса папилломы человека – 3 (4,3 %). Результат ВПЧ диагностики пациенток исследуемой группы, имеющих в анамнезе вакцинацию против ВПЧ: у 2 женщин с CIN 1 наличие или отсутствие вируса не установлено, у 1 женщины тестирование на ВПЧ положительный результат (ВПЧ 58), CIN 1.

Таблица 2 – Количество пациентов, подвергшихся ВПЧ диагностике

Результаты тестирования на ВПЧ	CIN 1 (количество пациентов)	CIN 2 (количество пациентов)	CIN 3 (количество пациентов)	Всего (n)
Прошли тестирование на ВПЧ	5	3	9	17
Не прошли тестирование на ВПЧ	6	35	12	53
Всего	11	38	21	70

Также у 5 женщин выявлена хламидийная инфекция. У 2 установлено наличие коинфекции – ВПЧ+хламидиоз. У 3 женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией и выявленным хламидиозом, не проводилось исследование на инфицирование ВПЧ. Тем не менее, полученные данные позволяют утверждать, что хламидиоз способствует реализации потенциала вируса папилломы человека в развитии цервикальной интраэпителиальной неоплазии.

Таблица 3 – Влияние хламидиоза на степень тяжести дисплазии шейки матки

Выявленная инфекция	CIN 1 (n)	CIN 2 (n)	CIN 3 (n)	Всего
Хламидиоз	0	0	3	3
Хламидиоз+ ВПЧ-положительный	0	0	2	2
Отсутствие ко-инфекций	11	38	16	65
Всего	11	38	21	70

Заключение

1. Женщины фертильного возраста с цервикальной интраэпителиальной неоплазией в исследуемых группах составили 75 %.

2. Среди пациентов с цервикальной интраэпителиальной неоплазией чаще выявляются дисплазии умеренной (54,3 %) и тяжелой степени (30 %).

3. Обследование на носительство ВПЧ амбулаторно проходит только одна из четырех женщин с дисплазией шейки матки (24,3 %), при этом выявлена прямая

статистически значимая связь между ВПЧ диагностикой и степенью тяжести дисплазии шейки матки (уровень значимости $p < 0.05$).

4. Профилактика ВПЧ вакцинами Гардасил-4 и Церварикс среди пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией в исследуемых группах составила 4,3 %, причем у всех вакцинированных женщин выявлена легкая степень заболевания, что говорит о необходимости проведения санитарно-просветительской работы и дальнейшей вакцинации населения.

5. Наличие хламидиоза и других инфекций, передающихся половым путем (ИППП), усугубляет течение цервикальной интраэпителиальной неоплазии.

Литература

1. Серов, В.Н. и др. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / В.Н. Серов. — М.: ГЭОТАР-Медиа. — 2016.
2. Леваков, С.А. Этиология и патогенез цервикальных интраэпителиальных неоплазий (обзор зарубежной литературы) / С.А. Леваков, Н.А. Шешукова, Л.С. Дабаган // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2016;16(2):42-45.
3. Siegel, R.L., Miller, K.D., Jemal, A. Cancer statistics, 2020 CA Cancer J Clin 70:7–3.
4. Литвинова, Т.М. Популяционный скрининг рака шейки матки: учебно-методическое пособие / Т.М. Литвинова [и др.]. — Минск: БГМУ, 2022 — 43 с.
5. Benard, V.B. Population-based incidence rates of cervical intraepithelial neoplasia in the human papillomavirus vaccine era / V.B. Benard [et al.] // JAMA oncology. — 2017. — Т. 3. — №. 6. — С. 833–837., Jun. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.3609.
6. Rosenberg, T., Philipsen, B.B., Mehlum, C.S. Therapeutic Use of the Human Papillomavirus Vaccine on Recurrent Respiratory Papillomatosis / T. Rosenberg [et al.] // A Systematic Review and Meta-Analysis. J Infect Dis. — 2019; 219: 1016.
7. Прилепская, В.Н. Вакцинация как эффективный метод профилактики заболеваний шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека (обзор литературы) / В.Н. Прилепская, К.И. Гусаков, Н.М. Назарова // Гинекология. — 2019; 21 (2): 23–27.
8. Доброхотова, Ю.Э. Вакцинация от вируса папилломы человека: доказательная база эффективности и безопасности / Ю. Доброхотова, Е. Боровкова // Гинекология. — 2021; 23 (2): 125–130.

SCREENING DIAGNOSIS OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS IN PATIENTS WITH CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA

Verbitskaja M.S.¹, Savitskaya V.M.¹, Akulich N.S.¹, Shostak A.V.²,
Podrezenko E.F.², Legostaeva I.V.²

¹ Educational institution «Belarusian State Medical University»,

² Maternity hospital UZ «5th GKB»,
Minsk, Republic of Belarus

The article analyzed 70 cases of cervical dysplasia in the 5th city clinical hospital in the period 2018–2022. It was found that only less than one-fourth of patients undergo outpatient diagnostics for the carriage of human papillomavirus, and a sufficiently low degree of vaccination of HPV-associated cervical dysplasia in the study group was revealed. The presence of chlamydia and other sexually transmitted infections exacerbates the course of cervical intraepithelial neoplasia.

Keywords: Human Papilloma Virus, cervical dysplasia, HPV vaccination, STDs.

Поступила 13.10.2023