

Пинчук Т.В.

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,

г. Минск, Республика Беларусь

ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА Д НА ТЕЧЕНИЕ ЦЕРВИКАЛЬНЫХ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ

Введение. Рак шейки матки (РШМ) остается серьезной проблемой здравоохранения, затрагивающей в том числе женщин раннего репродуктивного возраста. РШМ является четвертым по распространенности среди женщин, уступая только раку молочной железы, колоректальному раку и раку легких. По оценкам экспертов ВОЗ, в 2020 году в мире диагностировано 604 000 новых случаев РШМ и около 342 000 смертей от его метастатического распространения [1]. При этом РШМ можно предотвратить с помощью профилактической вакцинации против некоторых типов вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР), длительная персистенция которого признана основной причиной предраковых и злокачественных цервикальных поражений [2]. При этом предраковые поражения можно выявить и предотвратить с помощью скрининговых тестов, основанных на цитологическом и ВПЧ-тестировании.

Злокачественной трансформации цервикального эпителия помимо длительной персистенции ВПЧ ВКР способствует ряд кофакторов, при отсутствии которых папилломавирусная инфекция эффективно устраняется иммунной системой. Некоторые из них связаны с особенностями полового поведения пациентов, другие – с инфекциями, передающимися половым путем и нарушением микробиома влагалища. Иммуносупрессия, ассоциированная как с иммунокомпрометирующими заболеваниями (ВИЧ, гепатит В и С), так и иммуносупрессивной терапией, длительное использование оральных контрацептивов, курение табачных изделий, употребление в пищу малого количества овощей и фруктов,отягощенный семейный онкоанамнез, конституциональные особенности пациентов также оказывают влияние на течение папилломавирусной инфекции [3]. В настоящее время некоторые из вышеуказанных факторов риска являются предметом дискуссии, ряд исследователей обнаруживают новые генетические, инфекционные, экологические факторы цервикального канцерогенеза.

Большое количество исследований *in vitro* и *in vivo* пришли к выводу, что витамин Д с его метаболической и сигнальной системой, известной как эндокринная система витамина Д, играет защитную роль в канцерогенезе человека. Данная концепция подтверждается тем, витамин Д принимает участие в регуляции пролиферации и дифференцировки клеток, ангиогенезе, апоптозе и аутофагии, воспалении, окислительном и энергетическом метаболизме, модуляции иммунного ответа. Ряд исследований обнаружили зависимость между частотой возникновения предраковых заболеваний, РШМ и уровнем витамина Д.

Защитная роль витамина Д при цервикальном канцерогенезе опосредована следующими механизмами: в клетках шейки матки кальцитриол активирует рецептор

витамина Д (VDR), который связывается с ретиноидным рецептором X (RXR), а гетеродимер VDR-RXR привлекается к элементам, чувствительным к витамину Д, в промоторных областях – к генам-мишеням витамина Д, модулируя транскрипцию, опосредованную РНК-полимеразой II. С помощью этого механизма кальцитриол блокирует экспрессию некоторых онкогенов, таких как онкогенный калиевый канал EAG1, онкоген рака шейки матки человека HCCR-1. С другой стороны, кальцитриол увеличивает экспрессию некоторых критических регуляторов клеточного цикла, таких как p21, увеличивает созревание некоторых микроРНК с антиканцерогенным потенциалом, способствует экспрессии пептидов с противовирусной активностью, таких как кателицидин и дефензины, способствующим элиминации ВПЧ ВКР [4].

Цель исследования: изучить влияние уровня витамина Д на течение цервикальных интраэпителиальных поражений низкой степени.

Материалы и методы. В период с 2020 по 2023 годы на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии УО «БГМУ» проведено проспективное исследование 84 пациентов в возрасте от 18 до 35 лет с ВПЧ-ассоциированными цервикальными интраэпителиальными поражениями низкой степени (LSIL), подтверждёнными специфическими диагностическими тестами (расширенная кольпоскопия, биопсия, гистологическое исследование микропрепаратов шейки матки). У пациентов оценивали концентрацию витамина Д в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (набор FineTest ELISA, анализатор Multiskan SkyHigh).

Интерпретация полученных результатов производилась на основании общепринятых критериев: оптимальный уровень >30 нг/мл, недостаточность 20–29 нг/мл, умеренный дефицит 10–20 нг/мл, выраженный дефицит <10 нг/мл. По результатам уровня витамина назначали его коррекцию путём приема препаратов витамина Д в течение 6 месяцев, причём только половине пациентов из каждой группы (суммарно – 42 женщинам). Пациенты с оптимальным уровнем принимали поддерживающую дозу витамина Д (2000 МЕ/сутки), с недостаточностью – 5000 МЕ/сутки в течение 2 месяцев с последующим переходом на поддерживающую дозу 2000 МЕ/сутки в течение 4 месяцев, с дефицитом и выраженным дефицитом – 7000 МЕ/сутки в течение 2 месяцев с последующим аналогичным переходом на поддерживающую дозу 2000 МЕ/сутки в течение 4 месяцев.

Срок динамического наблюдения составил 9 месяцев. По его истечению, с учётом исхода LSIL, анализируемые пациенты были разделены на 2 группы по результатам цитологического исследования шейки матки: основная включала в себя 56 пациентов с LSIL, регрессировавшим до NILM; группу сравнения составили 28 пациентов с LSIL, прогрессирующим в HSIL.

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

Результаты исследования. Медиана возраста женщин в основной исследуемой группе составила 28 [23;30] лет, в группе сравнения – 27 [23;30] лет. Согласно

критерию Манна-Уитни, статистически достоверных межгрупповых различий по возрасту отмечено не было ($U=857$, $p=0,06$).

Сравнительный анализ индекса массы тела не выявил статистически значимых различий между анализируемыми группами пациентов и составил $21,5 \pm 1,9$ и $20,8 \pm 1,6$ соответственно. Пациенты также не имели статистически значимых различий по сопутствующим экстрагенитальным заболеваниям.

Недостаток витамина Д выявлен у 72 (85,71%) пациентов обеих групп. Статистически значимые межгрупповые различия по уровню витамина Д выявлены по его оптимальному уровню и выраженному дефициту и представлены в таблице 1.

Таблица 1

Уровни витамина Д в плазме крови исследуемых пациентов.

Концентрация витамина Д (нг/мл) в сыворотке крови	Основная группа	Группа сравнения	Критерий Хи-квадрат	Уровень значимости (p)
Оптимальный уровень (>30 нг/мл)	12	–	–	–
Недостаточность ($20-30$ нг/мл)	20	6	1,782	0,182
Умеренный дефицит ($10-20$ нг/мл)	13	5	0,318	0,573
Выраженный дефицит (<10 нг/мл)	11	17	14,170	$<0,001$

Регрессия LSIL достоверно чаще наблюдалась у женщин, принимавших витамин Д в обозначенной выше дозе в зависимости от степени выраженности дефицита ($n=34$ (80,95%) против $n=16$ (38,09%), $p<0,001$).

Выводы. Оптимальный уровень витамина Д и компенсация его дефицита играют важную роль в профилактике и регрессии плоскоклеточных цервикальных интраэпителиальных поражений и РШМ. Своевременная коррекция дефицита витамина Д с помощью соответствующей терапии может быть эффективным инструментом в канцеропревенции шейки матки и индивидуализации рекомендаций пациентам с обозначенной патологией.

Литература

1. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. Geneva: WHO – 2020. – 52 p.
2. Siegel, R.L. Cancer statistics / R.L. Siegel, K.D. Miller, A. Jemal // CA Cancer J Clin. – 2020. – №70. – P.7–30.
3. Можейко, Л.Ф. 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. – Выпуск. 15. – С. 162-167.
4. The Preventive Role of the Vitamin D Endocrine System in Cervical Cancer / E. Avila, B.J. Noriega-Mejia, J. González-Macias, U. Cortes-Hernández, J. García-Quiroz, R. García-Becerra, L. Díaz // Int J Mol Sci. – 2023. – №24(10). doi: 10.3390/ijms24108665. PMID: 37240017; PMCID: PMC10218637.

Министерство здравоохранения Республики Беларусь
УО «Гродненский государственный медицинский университет»
Кафедра акушерства и гинекологии

ЗДОРОВЬЕ СОВРЕМЕННОЙ ЖЕНЩИНЫ

**МАТЕРИАЛЫ РЕСПУБЛИКАНСКОЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ**

(Гродно, 6 декабря 2024 г.)

Научное электронное издание

Минск
«Профессиональные издания»
2024