УДК: 616.24–008.4:616–001.8–08–053.32

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЦЕРВИКАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА

Ахматова Гулрух Рахматовна – ассистент, самостоятельный соискатель
Наврузова Шакар Истамовна – д.м.н., профессор
Бухарский Государственный Медицинский Институт (Бухара, Узбекистан)

Аннотация. *Цервикальные заболевания у женщин репродуктивного возраста являются актуальной проблемой для многих государств и ее медико- социальная значимость в настоящее время возрастает. Ранняя диагностика и профилактика осложнений вируса папилломы человека у женщин позволяет снизить заболеваемость раком шейки матки, частоту инвалидности и смертности.*

Разработанные авторами прогностические критерии способствуют ранней профилактике рака шейки матки у женщин репродуктивного возраста, что способствует улучшению качества превентивной онкогинекологической службы.

Ключевые слова: *ВПЧ, вирус папилломы человека, прогноз, женщины, фертильный возраст, рак шейки матки.*

ИНСОН ПАПИЛЛОМАВИРУСИ БИЛАН БОҒЛИҚ БАЧАДОН БЎЙНИ КАСАЛЛИКЛАРИНИ БАШОРАТ ҚИЛИШ

Ахматова Гулрух Рахматовна - ассистент, мустақил изланувчи
Наврузова Шакар Истамовна - т.ф.д., профессор
Бухоро Давлат Тиббиёт Институти (Бухоро, Ўзбекистон)

Аннотация. *Репродуктив ёшдаги аёлларда бачадон бўйни касалликлари кўплаб давлатлар учун долзарб муаммо бўлиб, ҳозирги вақтда унинг тиббий ва ижтимоий аҳамияти ортиб бормоқда. Аёлларда одам папилломавирусининг асоратларини эрта ташҳислаш ва олдини олиш бачадон бўйни саратони, ногиронлик ва ўлим ҳолатларини камайтиришга имкон беради.*

Муаллифлар томонидан ишлаб чиқилган прогностик мезонлар репродуктив ёшдаги аёлларда бачадон бўйни саратонининг эрта олдини олиши, бу эса профилактик онкогинекологик хизматлар сифатини оширишга ёрдам беради.

Калит сўзлар: *ОПВ, одам папилломавируси, прогноз, аёллар, фертил ёш, бачадон бўйни саратони.*

Актуальность. В настоящее время вирус папилломы человека (ВПЧ) является основным этиологическим фактором в развитии рака шейки матки (РШМ). По данным различных исследований до 80–90% больных РШМ являются носителями ВПЧ высокого канцерогенного риска [4], соответственно, в 20% случаев ДНК опухоли шейки матки не содержит вируса. Это дает основание предполагать, что незначительное число опухолей могут возникать без участия данной группы вирусов (или вирус элиминируется в процессе канцерогенеза), то есть являются ВПЧ-негативными. Есть мнение, что обнаружение данного подтипа РШМ, не ассоциированного с наличием вируса, возможно лишь при наличии погрешностей при проведении лабораторных исследований [1]. Есть и другой взгляд на данный феномен — ВПЧнегативные опухоли не только возникают наряду с ВПЧ-ассоциированным РШМ, но и принадлежат к более агрессивной группе и их канцерогенез существенно отличается от механизма развития ВПЧ-положительных опухолей [2,7].

Папилломавирусная инфекция - одна из наиболее часто встречающихся инфекций, передающихся половым путем. Наиболее подвержены инфицированию женщины возрастной группы 18–30 лет. Высокая контагиозность инфекции обеспечивает в 80% случаев передачу даже при однократном половом контакте. В большинстве случаев инфекция имеет транзиторный характер, и вирус спонтанно элиминируется в последующие 12–24 мес. [5,6].

Цель исследования: разработать прогностические критерии цервикальных заболеваний, ассоциированных ВПЧ у женщин фертильного возраста.

Материалы и методы: Проведено обследование 135 женщин. Из них:

- 45-пациентов были с папилломавирус ассоциированными цервикальными заболеваниями (ПВАЦЗ) (1-группа),
- 45- женщин с ПВАЦЗ с трансформацией в онкопатологию (2-группа),
- 45 здоровых женщин фертильного возраст (без наличия онкогенных типов ВПЧ, клини-

ческих, цитологических и кольпоскопических изменений на шейке матки), (3-группа).

Средний возраст женщин 1-группы составил 33,9±1,3 лет, 2-группы-44,1± 1,42 года и 3-группы-38,9±1,10 лет.

Всем женщинам были проведены общие лабораторные, биохимические, иммунологические, вирусологические, кольпоскопические и функциональные исследования.

Результаты и обсуждение.

В результате исследования получены статистически значимое повышение изученных онкологических маркеров крови у пациентов 1-группы: СА-125 повышен в 42,3 раза, СА-15-3 маркер повышен в 7,1 раза, СА-19,9 маркер был повышен в 0,75 раза против контрольных значений (P<0,05 - 0,001), (табл.1).

Таблица 1.

Показатели онкологических маркеров крови при лейомиоме матки

Показатели онкомаркеры	**1-группа** (больные с ПВАЦЗ, n=45)	**2-группа** (женщин с ПВАЦЗ с трансформацией в онкопатологию, n=45)	**3-группа** (здоровые)
СА-125	12,7 ±0,37***	20,0±4,39*	0,3±0,03
СА-15-3	17,7±3,14*	29,9±0,21***	2,5±0,20
СА19,9	1,5±0,16*	12,10±1,19*	0,2± 0,01
AFP	3,2± 0,32	13,7±1,07	0
CEA	3,6 ± 0,53	6,7±0,43	0

***Примечание:** * Значения достоверны по отношению к контрольной группе (P<0,05 - 0,001)*

В настоящее время известно, онкомаркер СА 125 (Углеводный антиген 125) считается онкомаркером рака яичника. В норме его концентрация составляет 4,0-8,8×109/л (0-30 МЕ/мл). При увеличении показателя выше 35 Ед/мл в 90% случаев обнаруживается рак яичников.

С учетом выше указанного, важно определить СА-125 в комплексе с другими онкомаркерами.

Имеются научно доказанные факты о том, что онкомаркер СА-15-3 (муциноподобный гликопротеин или углеводный антиген 15-3 относится к онкомаркерам неопластических (опухолевых) процессов, возникающих в молочной железе. Нормальные его значения составляют- 9,2-38 Ед/л, в некоторых лабораториях – 0-22 ЕД/мл.

Имеютя данные о том, что показатель СА 15-3 может подняться при доброкачественных новообразованиях и воспалительных болезнях молочных желез; цирротических печеночных процессах; как физиологический «всплеск» во 2-й половине беременности и при некоторых аутоимунных процессах.

Онкомаркер СА 19-9 позволяет определить: злокачественные процессы ЖКТ (рак желудка, кишечника); рак печени, желчного пузыря и желчевыводящих протоков; рак женских половых органов и молочных желез; рак мочевого пузыря.

Следовательно, полученные результаты изучения онкомаркеров при ПВАЦЗ у женщин показывает наличие других сопутствующих заболеваний, в частности заболеваний ЖКТ, ожирение и дисгармония.

Для точной дифференциации в онкопатологии были изучены также альфа -фетопротеин (AFP) и карциномаэмбриональный антигены(CEA). Выявили тенденцию к повышению в крови AFP и CEA у пациентов обеих групп.

Известно, что AFP - онкомаркер по химической структуре является гликопротеином и аналогичен альбумину. Норма: до 10 нг/мл, (8 МЕ/мл), содержание выше 10 МЕ/мл – показатель патологии.

Карциноэмбриональный антиген (CEA) или ANTIGEN CD66E является неспецифическим маркером. Вырабатывается формирующимися клетками пищеварительных путей плода. У взрослых людей определяется в минимальных количествах, в норме до 5 нг/мл (по некоторым данным – до 6,3 нг/мл). По данным литературы, отмечается незначительное увеличение СЭА у курильщиков. При уровне СЭА выше 20 нг/мл следует подозревать исключить злокачественную опухоль желудочно-кишечного тракта (желудка, толстого кишечника, прямой кишки), злокачественный процесс молочной железы, новообразования простаты, репродуктивной системы мужчин и женщин, щитовидной железы, метастатические процессы, находящиеся в печени и костных образованиях.

Если уровень СЭА – до 10 нг/мл, то имеется вероятность наличия у пациента патологических процессов в печени (воспалений, цирроза), полипов кишечника, болезни Крона, заболеваний поджелудочной железы, туберкулезного процесса, воспаления лёгких (пневмонии), муковисцидоза и/или послеоперационного метастатического процесса.

Таким образом, для ПВАЦЗ у женщин характерны: анемия, относительный лимфоцитоз, снижение уровня лейкоцитов, базофилов, эози-

нофилов в периферической крови. А также отмечается повышение уровня глюкозы и АСТ. Показатели коагулограммы демонстрируют достоверное снижение ПТИ с тенденцией к гиперфибриногенемии.

Изучением цитокинов в сыворотке крови пациентов обследованных групп, установлено повышение MCP-1, ИЛ-6, TNF-α, TGF-2β и VEGF-A у пациентов с ПВАЦЗ 1-й и 2-й группы (табл.2).

Таблица 2.

Показатели цитокинового статуса и маркеров воспаления

Показатели	**1-группа** (больные с ПВАЦЗ, n=45)	**2-группа** (женщин с ПВАЦЗ с трансформацией в онкопатологию, n=45)	**3-группа** (здоровые)
MCP-1, пг/мл	315,2±34,1*	301,4±20,2*	231,2±17,35
ИЛ-2, пг/мл	22,5 ±0,92*	19,9±0,65*	27,0±1,77
ИЛ-6, пг/мл	37,2 ±4,78*	68,2±8,52*	12,4±1,35
TNF-α, пг/мл	65,2±3,87***	63,9±3,36***	8,1±0,81
TGF-2β	22,0± 0,77***	474,9±47,89***	3,2±0,39
IGF	123,0±2,03**	89,8±4,87	96,2±2,08
FGF	59,2±3,27*	86,6±4,35*	72,9±3,82
VEGF-A, пг/мл	296,0±13,5***	274,9±20,45**	82,7±3,49

***Примечание:** * - значения достоверны по отношению к контрольной группе (P<0,05 - 0,001)*

Оценка процесса хемотаксиса у пациентов отобранных для исследования показала повышение уровня MCP-1 у больных 1-группы в 1,36 раза (315,2±34,1 пг/мл), в 1,3 раза у больных 2-группы (301,4±20,2 пг/мл) по сравнению контроля-231,2±17,35 пг/мл, что подтверждает наличие острого воспалительного процесса и активации макрофагов. Полученный результат свидетельствует об активации и/или обострения хронической цервикальной патологии.

Отмечается повышение уровня IL-6 у пациентов 2-группы в 5,5 раза, TNF-a в 7,8 раза, повышение концентрации TGF-β2 в крови в 148,4 раза, повышение VEGF в 3,32 раза, а также имеется тенденция к снижению уровня IGF до 89,8±4,87 пг/мл, против контроля-96,2±2,08 пг/мл.

В результате апоптоза и гибели клеток идет распад и деструктуризация цервикальной ткани, что подтверждается параклинически по уровню TNF-α в сыворотке крови. В исследованиях установлено повышение его уровня у пациентов обеих групп: до 65,2±3,87 пг/мл в 1-группе, а в 2- группе до 63,9±3,36 пг/мл против контроля-8,1±0,81пг/мл (p<0,001). Полученные результаты, очевидно, доказывают распад ткани на уровне цервикальной ткани с трансформацией в рак шейки матки.

В наших исследованиях у пациентов с ПВАЦЗ у женщин репродуктивного возраста установлено повышение концентрации TGF-β2 в крови до 22,0± 0,77 пкг/мл у больных 1-группы, до 474,9±47,89 пкг/мл у больных 2-группы, против контроля -3,2±0,39 пкг/мл (P <0,001).

Доказано, что TGF β блокирует активацию лимфоцитов и макрофагов, а также инициирует апоптоз в большинстве типов клеток. Следовательно, TGF β вызывает апоптоз клеток. Судья по уровню TGF-β2 в крови имеется возможность прогнозирования состояния иммунного ответа организма.

Анализ уровня IGF при этом показал снижение в 1,23 раза у пациентов 1-группы (123,0±2,03 нг/мл), и тенденцию к снижению его до 89,8±4,87 нг/мл у больных 2-группы, по сравнению значений группы контроля-96,2±2,08 нг/мл (P <0,01).

Следовательно, полученный результат в интерпретации анализа по повышению концентрации IGF-I при ПВАЦЗ у женщин 1-группы, позволяет рассматривать как факт роста репаративных защитных механизмов восстановления сосудистой стенки.

Анализ уровня FGF в сыворотке крови женщин с ПВАЦЗ показал снижение до 59,2±3,27 пкг/мл у женщин 1-группы и повышение до 86,6±4,35 пкг/мл против группы контроля-72,9±3,82 пкг/мл (P <0,05).

Полученный результат позволяет заключить, что, при ПВАЦЗ у женщин наблюдается высокое нарастание концентрации факторов роста, которые регулируют процессы ангиогенеза и гемопоэза.

В исследовании нами была установлена тенденция к повышению VEGF-A до 296,0±13,5пг/мл у пациентов 1-группы и до 274,9±20,45пг/мл у больных 2-группы по отношению показателей группы контроля-82,7±3,49 пг/мл. Следовательно, при ПВАЦЗ отмечается активация хемотаксиса с участием фактора роста эндотелия.

Отсюда вытекает заключение о том, что для диагностики и прогноза ПВАЦЗ у женщин необходимо изучение в комплексе цитокинов, факторов роста и повреждения и онкомаркеров в динамике.

Заключение.

Полученный результат позволяет заключить, что, при ПВАЦЗ у женщин с трансформацией в онкопатологию наблюдается высокое нарастание концентрации факторов роста, которые регулируют процессы ангиогенеза и гемопоэза. При этом на фоне снижения защитных репаративных процессов восстановления сосудистой стенки отмечается высокий риск стимуляции роста и пролиферации цервикальной ткани. При ПВАЦЗ у женщин репродуктивного возраста СА-125 повышен в 42,3 раза, СА-15-3 маркер повышен в 7,1 раза, СА-19,9 повышен в 0,75 раза. Установлено повышение МСР-1, ИЛ-6, TNF-α, TGF-2β и VEGF-A у женщин с ПВАЦЗ. При ПВАЦЗ у женщин с трансформацией в онкопатологию наблюдается высокое нарастание концентрации факторов роста, которые регулируют процессы ангиогенеза и гемопоэза. При этом на фоне снижения защитных репаративных процессов восстановления сосудистой стенки отмечается высокий риск стимуляции роста и пролиферации цервикальной ткани.

ЛИТЕРАТУРА

1.Чуруксаева О.Н., Коломиец Л.А. Онкотропная папилломавирусная инфекция и прогноз течения рака шейки матки // Сибирский онкологический журнал. 2013. № 1. С. 82–87. [Churuksaeva O.N., Kolomiets Л.А. Oncotropic papillomavirus infection and prognosis for patients with cervical cancer. Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal = Siberian Journal of Oncology, 2013, no. 1, pp. 82–87. (In Russ.)]

2.Шахтахтинская Ф.Ч., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., Новикова Д.А., Ткаченко Н.Е. Вирус папилломы человека. Профилактика ВПЧ-ассоциированных заболеваний // Педиатрическая фармакология. 2015. Т. 12, № 1. С. 74–78. [Shakhtakhtinskaya F.C., Namazova-Baranova L.S., Tatochenko V.K., Novikova D.A., Tkachenko N.E. Human papilloma virus. Prevention of HPVassociated diseases. Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology, 2015, vol. 12, no. 1, pp. 74–78. (In Russ.)]

3.Böhmer, G., van den Brule A.J., Brummer O., Meijer C.L., Petry K.U. No confirmed case of human papillomavirus DNAnegative cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or invasive primary cancer of the uterine cervix among 511 patients. Am. J. Obstet. Gynecol., 2013, no. 189, pp. 118–120. doi: 10.1067/mob.2003.439

4.Bosch F.X. Human papillomavirus: science and technologies for the elimination of cervical cancer. Expert Opin. Pharmacother., 2021, no. 12, pp. 2189–2204. doi: 10.1517/14656566.2011.596527

5.Dahlgren L., Dahlstrand H., Lindquist D., Högmo A., Björnestål L., Lindholm J., Lundberg B., Dalianis T., Munck-Wikland E. Human papillomavirus is more common in base of tongue than in mobile tongue cancer and is a favorable prognostic factor in base of tongue cancer patients. Int. J. Cancer., 2014, no. 112, pp. 1015–1019. doi: 10.1002/ijc.20490

6.Datta N.R., Kumar P., Singh S., Gupta D., Srivastava A., Dhole T.N. Does pretreatment human papillomavirus (HPV) titers predict radiation response and survival outcomes in cancer cervix? A pilot study. Gynecol. Oncol., 2016, no. 103, pp. 100–105. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.01.058

7.Fakhry C., Westra W.H., Li S., Cmelak A., Ridge J.A., Pinto H., Forastiere A., Gillison M.L. Improved survival of patients with human papillomavirus–positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. J. Natl. Cancer Inst., 2018, no. 100, pp. 261–269. doi: 10.1093/jnci/djn011

PREDICTION OF CERVICAL DISEASES ASSOCIATED WITH HUMAN PAPILLOMAVIRUS

Akhmatova Gulrukh Rakhmatovna – assistant, independent applicant
Navruzova Shakar Istamovna – D.M.Sc., professor
Bukhara State Medical Institute (Bukhara, Uzbekistan)

Annotation. *Cervical diseases in women of reproductive age are an urgent problem for many States and its medical and social significance is currently increasing. Early diagnosis and prevention of complications of human papillomavirus in women can reduce the incidence of cervical cancer, the incidence of disability and mortality.*

The prognostic criteria developed by the authors contribute to the early prevention of cervical cancer in women of reproductive age, which contributes to improving the quality of preventive oncogynecological services.

Keywords: *HPV, human papillomavirus, prognosis, women, fertile age, cervical cancer.*