

ID: 2019-09-257-A-19138

Краткое сообщение

Пантеева Я.И., Артамонов Р.П.

Роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки*ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, кафедра факультетской хирургии и онкологии**Научный руководитель: асс. Макиенко А.А.***Резюме**

Основным фактором развития рака шейки матки является инфицирование вирусом папилломы человека. В настоящее время изучены более 300 генотипов, 14 из которых приводят к развитию рака шейки матки. Вирус папилломы человека 16 и 18 типов вызывает развитие рака шейки матки в 75% случаев.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, рак шейки матки**Актуальность**

Рак шейки матки - злокачественная эпителиальная опухоль, поражающая влагалищную часть шейки матки или шейечный канал в виде экзофитного или эндофитного образования. Рак шейки матки (РШМ) занимает 6-е место в структуре онкозаболеваемости женского населения России (в мире – 2-е место). В 2017 г. удельный вес РШМ составил 4,9% (17303 впервые выявленных больных). Наиболее часто РШМ выявляется в возрастной группе 25–49 лет и находится на 2-м месте после рака молочной железы. За десятилетний период (2007–2017 гг.) наблюдается рост показателя активного выявления РШМ на 12,8% (показатель 2017 г. составил 42,3%). В I-II стадии выявлено 65,7% случаев выявления РШМ. В III стадии – 23,1%, в IV стадии – 9,3%. В III-IV стадиях выявлено 32,5% случаев РШМ.

В Саратовской области увеличилось число выявленных случаев рака шейки матки при профилактических осмотрах с 26,6% в 2010 году до 41,6% в 2017 году. В 2017 г. удельный вес РШМ составил 4,3% (262 впервые выявленных больных). Чаще всего РШМ выявляется в возрасте 55-59 лет. В I-II стадии выявлено 82,8% случаев выявления РШМ, в III стадии – 9,2%, в IV стадии – 8,0%. В III-IV стадиях выявлено 17,2% случаев РШМ [1].

В этиологии РШМ выделяют инфицирование ВПЧ. Впервые папилломавирусная инфекция была описана в I веке до н. э. врачами древней Греции. По их мнению, генитальные бородавки передавались половым путем. В 60 – х годах XIX в. Melnick и А.Д.Тимофеевский выявили присутствие вирусоподобных частиц в папилломах. В 1892 году исследователь Rigoni-Stern заметил, что причиной смерти у замужних женщин часто был рак шейки матки, но не встречался у девственниц. Исследователи Dunn и Ogilvie в 1968 году обнаружили в генитальных бородавках вирусные частицы.

8 октября 2008 г. Нобелевский комитет присудил премию Харальду цур Хаузену из Германского центра исследования рака в Гейдельберге, которую он разделил с французским вирусологом Люком Монтанье и Франсуазой Барре-Синусси за открытие роли ВПЧ в генезе рака шейки матки и создание вакцины для его профилактики.

Основным этиологическим фактором патогенеза РШМ считается инфицирование вирусом папилломы человека (ВПЧ) высокой степени онкогенного риска. ВПЧ относится к высококонтагиозным инфекциям с инкубационным периодом от 3-4 недель до 8 месяцев. На сегодняшний день идентифицировано более 300 новых папилломавирусов. Четырнадцать хорошо изученных генотипов ВПЧ (ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68) считаются патогенными или генотипами "высокого риска" и вызывают развитие рака шейки матки. Хроническая персистенция ВПЧ 16 и 18 типов вызывает рак шейки матки в 70-75% наблюдений.

Нормальный клеточный цикл состоит из G1, S, G2 и M фаз. Эпителий шейки матки представляет собой динамическую ткань с постоянным клеточным обновлением. Киназа, которая обеспечивает прохождение клетки из G1 в S фазу клеточного цикла, — это E2F. В норме она неактивна, находится в связанном состоянии с белком супрессором Rb (продукт гена ретинобластомы). Белок p16 (INK4a) осуществляет контроль разобщения комплекса E2F-Rb, не допуская безудержной пролиферации клетки. Однако синтез p16 (INK4a) в норме по механизму обратной связи сдерживается. Таким образом, концентрация данного белка в нормальной клетке чрезвычайно мала, что проявляется негативной ИЦХ реакцией [6]. Белок E7 вируса папилломы человека высокого онкогенного риска при своем взаимодействии с продуктом гена Rb приводит к разобщению комплекса E2F-Rb. E2F остается постоянно в активном состоянии, стимулируя безудержную пролиферацию клеток. P16 (INK4a) пытается сдержать пролиферацию клетки, что приводит к бесконтрольному его синтезу. Однако p16 лишен своей мишени, что в условиях отсутствия обратной связи значительно повышает его концентрацию в клетке. ИЦХ при этом проявляется позитивной реакцией, что и является биомаркером инициации канцерогенеза в эпителии шейки матки [7]. Было достоверно показано, что экспрессия p16 связана с низкой, умеренной и тяжелой дисплазией (с внутриэпителиальными плоскоклеточными поражениями шейки матки как высокого, так и низкого Grade, LSIL и HSIL соответственно классификации ВОЗ), причем экспрессия p16 не встречалась в плоском эпителии без признаков дисплазии [8].

Процесс канцерогенеза при раке шейки матки включает в себя четыре стадии: ВПЧ инфицирования зоны трансформации шейки матки, персистенции инфекции, увеличения и трансформации ВПЧ инфицированных клеток до развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN III) или аденокарциномы in situ (AIS), а также прогрессирование в инвазивный рак. Незначительные клеточные аномалии, такие как атипичные плоскоклеточные изменения неясного значения (ASCUS), плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени (LSIL) или атипичные железистые изменения клеток неопределенного значения (AGUS) в цитологических мазках или цервикальное интраэпителиальное поражение низкой степени (CIN I) при гистологическом ответе может наблюдаться в течение нескольких месяцев после инфицирования ВПЧ ВР. При несвоевременном лечении CIN III и AIS в 40%-50% случаев может прогрессировать до рака шейки матки в течение 5-30 летнего периода [9].

В настоящее время существует первичная и вторичная профилактики рака шейки матки: первичная профилактика включает в себя вакцинацию для профилактики ВПЧ - инфекции девочек - подростков в возрасте от 9 до 18 - лет до начала половой жизни; вторичная профилактика, главной задачей которой является выявление предраковых поражений шейки матки, таких как CIN III и AIS путем скрининга – ВПЧ - тестирования у женщин в возрасте от 30 лет и старше. В настоящее время доступны две рекомбинантные вакцины против ВПЧ, содержащие вирусные частицы: четырехвалентная вакцина против ВПЧ 16, 18, 6, и 11 типов, а также двухвалентная вакцина, защищающая от ВПЧ 16 и 18 типов. Обе вакцины для профилактики рака шейки матки, проведенные женщинам в возрасте 15 -26 лет, показали высокую иммуногенность и существенную защиту от хронической инфекции ВПЧ, CIN III, а также показали защиту от интраэпителиальной неоплазии ануса. Обе вакцины в вакцинированной популяции имеют высокий потенциал защиты от 70% случаев рака шейки матки. Эффективность вакцин против персистирующей инфекции, исследуемых в III фазе клинических испытаний, превышала 99%. Исследования вакцин показали достаточно сильную иммуногенность и отличную безопасность в подростковом возрасте, хотя клинические испытания не включали девочек до 9 лет, являющиеся основной целевой группой национальных программы вакцинации. Фактические данные о безопасности и эффективности вакцин в клинических испытаниях, также руководства в области общественного здравоохранения рекомендуют внедрение вакцинации против ВПЧ в национальные программы иммунизации. [10]

Цель работы: оценить состояние активного поиска РШМ на выделенном территориальном участке г. Саратова.

Материал и методы

Ретроспективно исследованы амбулаторные карты пациенток с РШМ, прикрепленных к городской поликлинике с населением выше 75000 человек. Укомплектованность штатами составляет 55%. Женская консультация состоит из трех лечебно-диагностических отделений, расположенных на отдаленных участках района. В каждом отделении имеется штат гинекологов, акушеров под руководством заведующего отделением. Прием ведется в кабинете доврачебного осмотра и кабинетах гинекологов. На доврачебный осмотр попадают все женщины, впервые обратившиеся в поликлиническое учреждение в этом году.

Результаты

За период 2012-2017гг. на территориальном участке г. Саратова было выявлено 47 больных (%) с РШМ. Средний возраст составил – 58 лет. В I стадии выявлено 21% (10 человек), во II стадии – 60% (28 человек), в III – 13% (6 человек), в IV – 6% (3 человека). При гистологическом исследовании у 80% больных был обнаружен плоскоклеточный рак, у 20% – аденокарцинома. Оперативное лечение проведено у 75% пациенток, из них у 13% выполнена конизация шейки матки с последующим выскабливанием, у 64% – расширенная экстирпация матки II типа, у 23% – расширенная экстирпация матки III типа. Радиологическое лечение проведено у 15% пациенток, симптоматическое у 10%. При ретроспективном анализе гинекологической патологии в этой группе больных установлено, что до постановки диагноза РШМ ВПЧ 16 и 18 типов был обнаружен у 57% больных. Из них лечились до установления диагноза 74%. Лечение проводилось противовирусным препаратом, курс лечения – 10 дней, количество курсов – 3 с перерывом в 10 дней.

Заключение

На основании результатов проведенной работы необходимо разработать мероприятия, которые позволят увеличить уровень выявления ВПЧ. Следует проводить мероприятия по информированию пациентов о важности посещения гинекологического кабинета не реже 1 раза в год, увеличить мотивацию к участию в мероприятиях по раннему выявлению злокачественных новообразований. Важным аспектом является необходимость информированности населения о важности вакцинации против ВПЧ.

Литература

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году / МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава РФ. Москва, 2018. С. 23-27, 119, 121.
2. Петрова Г.В. Рак шейки матки. Динамика основных статистических показателей / I Национальный конгресс «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению». 19–21 мая 2016, Москва. С. 134.
3. Михеева Ю.В. Распространенность рака шейки матки в Саратовской области. / II Национальный конгресс «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению», 11–13 мая 2017 года, Москва. С. 70.
4. Давыдов М. И. Ганцев Ш.Х. Онкология. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 920
5. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human Papillomavirus // International Agency for Research on Cancer IARC, Lyon, France. – 2007. - No3. Vol. 90.– P. 45 -48.
6. Дамиров М. М. Радиоволновая технология в лечении патологии шейки матки / М. М. Дамиров. – М., 2010. – С. 70.
7. Ю.Г. Паяниди, К.И. Жордания, М.В. Савостикова, А.Г. Маргарян. Рак шейки матки в России. Пути профилактики/ Вестник ФГБУ" РОНЦ им. Н.Н. Блохина", т. 26, №1, 2015
8. Nieh S., Chen S.F., Chu T.Y. Expression of p16 INK4A in Papanicolaou smears containing atypical squamous cells of undetermined significance from the uterine cervix. // Gynecol Oncol. — 2003. — Vol. 91, №1 — P. 85-201.
9. Procedure for immunocytochemical detection of p16 INK4A antigen in thin-layer, liquid-based specimen / Bibbo M., Klump W.J., DeCocco J., Kovatish A.J. // Acta Cytol. — 2002. — Vol.46, №15— P. 25-29;
10. A.B. Moscicki, M. Schiffman, A. Burchell, G. Albero, A.R. Giuliano, M.T. Goodman, et al. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers // Vaccine. - 2012. No30. -Suppl. 5. P. 24–33.
11. J.T. Schiller, X. Castellsague, S.M. Garland. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines // Vaccine. – 2012.- No 30 -Suppl. 5. – P.123 –138.