



УДК 578.825.11:618.146-006 + 616.988.6

**RISK OF CERVICAL CANCER IN ASSOCIATION WITH HUMAN
PAPILOMAVIRUS AND WITH INFLAMMATORY PROCESSES OF
BACTERIAL ETIOLOGY****РИЗИК РОЗВИТКУ РАКУ ШИЙКИ МАТКИ ПРИ АСОЦІАЦІЇ ПАПІЛОМАВІРУСІВ
ЛЮДИНИ ТА ІЗ ЗАПАЛЬНИМИ ПРОЦЕСАМИ БАКТЕРІАЛЬНОЇ ЕТІОЛОГІЇ****Koval G.M./ Коваль Г.М.***d.m.s., prof. / д.м.н., проф.*<https://orcid.org/0000-0002-0623-2326>**Petrosova V.I./Петросова В.І***s. biol, as.prof./ к.б.н., доц.*<https://orcid.org/0000-0001-6256-8003>**Holomb L.A./Голомб Л.А.**<https://orcid.org/0000-0003-18644122>**Мотильчак Е.М./ Motylchak Evelina**<https://orcid.org/0009-0005-2936-7484>

*Department of Microbiology, Virology, Epidemiology with Course of Infectious Diseases,
Uzhhorod National University, 1, Narodna sq., Uzhhorod, 88000*

Silina T.M./ Сіліна Т.М.²*d.m.s., prof. / д.м.н., проф.*<https://orcid.org/0000-0002-1578-5512>

*Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education²
9 Dorohozhytska Str., Kyiv, 04112 Ukraine*

Анотація: Бактеріальний вагіноз, що призводить до дефіциту імунного захисту на рівні слизової піхви, є частим супутником папіломавірусної інфекції. Нами проведено вивчення можливої ролі бактеріального вагінозу в патогенезі цервікальної інтраепітеліальної неоплазії і раку шийки матки у пацієнток із папіломавірусної інфекцією.

По скринінгу патології шийки матки, встановлено що для підвищення його чутливості корисним є впровадження сучасних технологій, таких як нові системи обробки мазків, включаючи (рідинну цитологію), комп'ютеризацію, бактеріальні дослідження.

Ключові слова: екзо-ендоцервікс, неоплазії, папілома вірусне інфікування, бактеріальний вагіноз.

Вступ

Останні десятиріччя в Україні спостерігається несприятлива епідеміологічна ситуація щодо захворювань, які передаються статевим шляхом. Провідне місце в структурі захворюваності займає генітальна папіломавірусна інфекція. Це обумовлено високою контагіозністю вірусів папіломи людини і тенденцією до росту цього захворювання [1, 2]. На сьогоднішній день отримані переконливі докази того, що ця патологія є однією з основних причин злоякісних трансформацій шийки матки.

Щорічно реєструється у нас в країні понад 10 тис. випадків генітальної папіломавірусної інфекції. Але, згідно з наявними даними, неможливо вірогідно оцінити стан проблеми в цілому й здійснити навіть наближене прогнозування епідеміологічної картини його поширення, оскільки це питання практично не піддавалося об'єктивним оцінкам [3]. Тому актуальною проблемою гінекології є оптимізація діагностики доброякісних і передракових



процесів шийки матки, асоційованих із вірусом папіломи людини та бактеріальною, за допомогою визначення нових патогенетичних маркерів неопластичної трансформації клітин епітелію.

Метою роботи було підвищення ефективності діагностики хворих із доброякісними та передраковими процесами шийки матки на тлі вірусних та бактеріальних агентів. Предмет дослідження: патологія екзо-ендоцервіксу, папілома вірусне інфікування, бактеріальні інфекції, що передаються статевим шляхом. Об'єкт дослідження – доброякісні та передракові процеси шийки матки у жінок. Методи дослідження: лабораторні (бактеріологічні, цитологічні, імуногістохімічні).

Захворюваність на злоякісні пухлини в Європі за останні 10 років знизилась на 15% в результаті впровадження програми «Європа проти раку», направленої на первинну профілактику онкологічних захворювань. Одним із основних положень програм і є скринінг злоякісних новоутворень. Таке ж завдання виділене пріоритетним в медичній галузі України. Рак шийки матки (РШМ) - одне з найпоширеніших злоякісних захворювань серед жінок [6]. Розвиток пухлини проходить поступово, протягом декількох років, тому реальною профілактикою цього захворювання є своєчасне виявлення і лікування передракових захворювань. За визначенням ВООЗ, скринінг - це ідентифікація невиявленого захворювання або дефекту за допомогою тест-досліджень, які можуть проводитися швидко і масово [3,4]. Найбільш успішним методом скринінгу РШМ є метод цитологічної та бактеріологічної діагностики.

Бактеріальний вагіноз - це самостійне захворювання, яке характеризується появою піхвових виділень з неприємним запахом при відсутності у них патогенних збудників (*Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Candida albicans*) і ознак запалення слизової оболонки. Цей запальний процес призводить до дефіциту імунного захисту на рівні слизової піхви, є частим супутником папіломавірусної інфекції [5,7].

Нами проведено вивчення можливої ролі бактеріального вагінозу в патогенезі цервікальної інтраепітеліальної неоплазії і раку шийки матки у пацієнток із папіломавірусної інфекцією. Кольпоскопія і онкоцитологія необхідні в оцінці передракових процесів шийки матки. Біопсія використовується для підтвердження діагнозу, тим самим зменшуючи інвазивність лікування і пов'язаних з ним ускладнень. Усього було обстежено 138 жінок репродуктивного віку, 40 з яких були практично здоровими і склали I групу. У II групі під спостереженням перебувало 42 жінок з патологічними процесами шийки матки та папіломавірусної інфекцією. У III групі було 56 пацієнток із захворюваннями шийки матки, папіломавірусної інфекцією і бактеріальним вагінозом. Обстеженим пацієнткам проводили бактеріоскопію вагінальних виділень, кольпоскопію, онкоцитологію, кількісне визначення і типування коменсалів піхви методом бактеріальних посівів.

В результаті проведеної роботи було встановлено, що навіть при нормальному типі онкоцитологічного мазку в 16,2 % пацієнток відзначався хронічний цервіцит, а у 10,1 % – цервікальна інтраепітеліальна неоплазія (рис.1, рис.2).



Чутливість цитологічних мазків по Папаніколау щодо діагностики цервікальної інтраепітеліальної неоплазії і раку шийки матки була 89,2%, а специфічність – 73,0 %. Частота цервікальної інтраепітеліальної неоплазії і раку шийки матки склала в III і II групах 39,8 % і 25,9 %, відповідно.

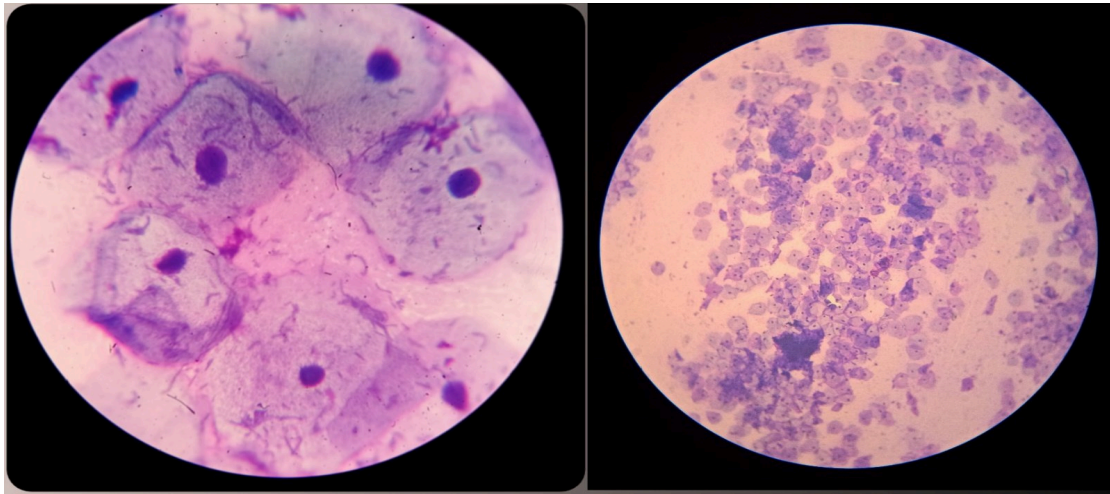


Рис. 1. Мазок-препарат. Звичайна цитологія. Клітини поверхневого шару плоского епітелію. Фарбування по Романовському. Збільшення зліва x1000, справа x250

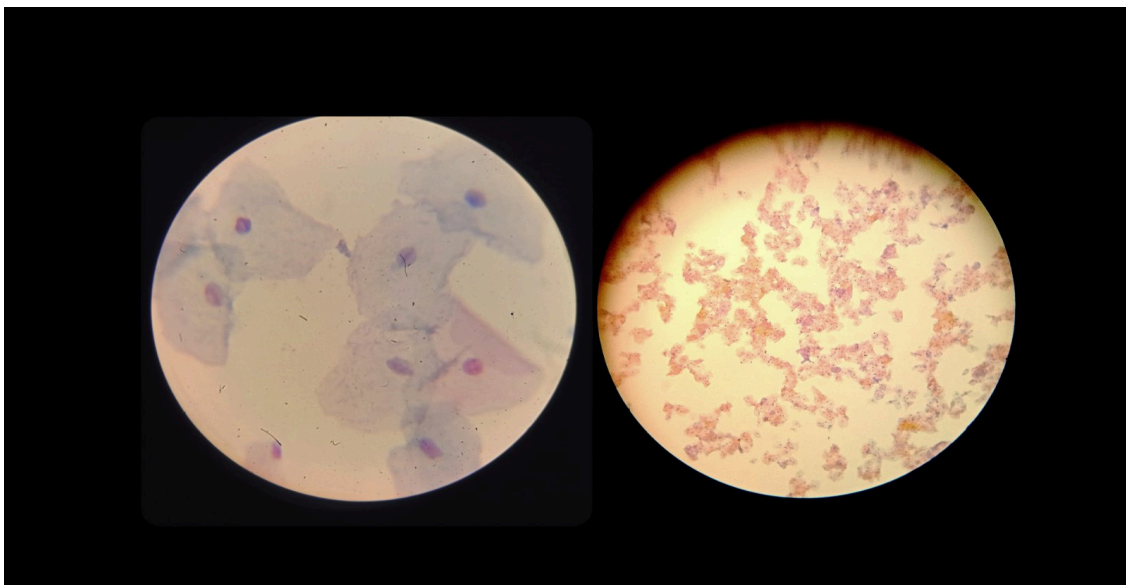


Рис. 2. Мазок-препарат рідинної цитології. Суміш поверхневих і проміжних шарів клітин плоского епітелію. Поверхневі клітини містять маленьке пікнотичне ядро, форма клітини полігональна. Ядро проміжних клітин містить дрібнозернистий хроматин. Фарбування по Папаніколау. Збільшення зліва x 1000, справа x250

Класифікація цитологічного результату дослідження за Папаніколау одержала найбільше поширення у світі й включає 5 основних класів :

1-й клас – нормальна цитологічна картина, не викликає підозрінь;

2-й клас – зміна морфології клітин, обумовлена запальним процесом у піхві та/або шийці матки;



3-й клас – виявляються одиничні клітини з аномалією ядер і цитоплазми, однак остаточний діагноз встановити не вдається. Потрібне повторення цитологічного дослідження або гістологічне дослідження для більш детального вивчення патологічно зміненої тканини;

4-й клас – є окремі клітини з явними ознаками злоякісності (аномальна цитоплазма, змінені ядра, збільшення маси ядер тощо);

5-й клас – для мазка характерне велике число атипичних ракових клітин. Діагноз злоякісного процесу не викликає сумнівів.

Трактування морфологічних діагнозів здійснювали за допомогою зведеної класифікаційної системи Richart [5,8] і цитологічної класифікації за Папаніколау (рис.1). Для виставлення остаточного діагнозу використовували термінологію CIN (CIN 1, CIN 2, CIN 3) з метою з'ясування позначення передпухлинних змін епітелію шийки матки і визначення їх ступеня тяжкості. Richart в 1968 році запропонував і ввів термін «цервікальна інтраепітеліальна неоплазія» (CIN, CIN), що є синонімом термінів «дисплазія і преінвазивна карцинома». Легка дисплазія відповідає CIN I, помірна дисплазія - CIN II, поняття CIN III об'єднує важку дисплазію і cancer in situ [9]. Обумовлено це тим, що цитологічних та гістологічних диференціювати важку дисплазію і преінвазивного рак один від одного представляє певні труднощі, а терапевтична тактика в обох ситуаціях ідентична, у зв'язку з цим вони були об'єднані в CIN III. Дана термінологія прийнята Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ, 1993). Найбільш специфічним цитологічним критерієм вірусно-папіломної інфекції ми вважали наявність койлоцитів, а також цитологічні позначення "зміни, характерні для ВПЛ", «койлоцитарна атипія», «койлоцитоз» (рис. 3.)

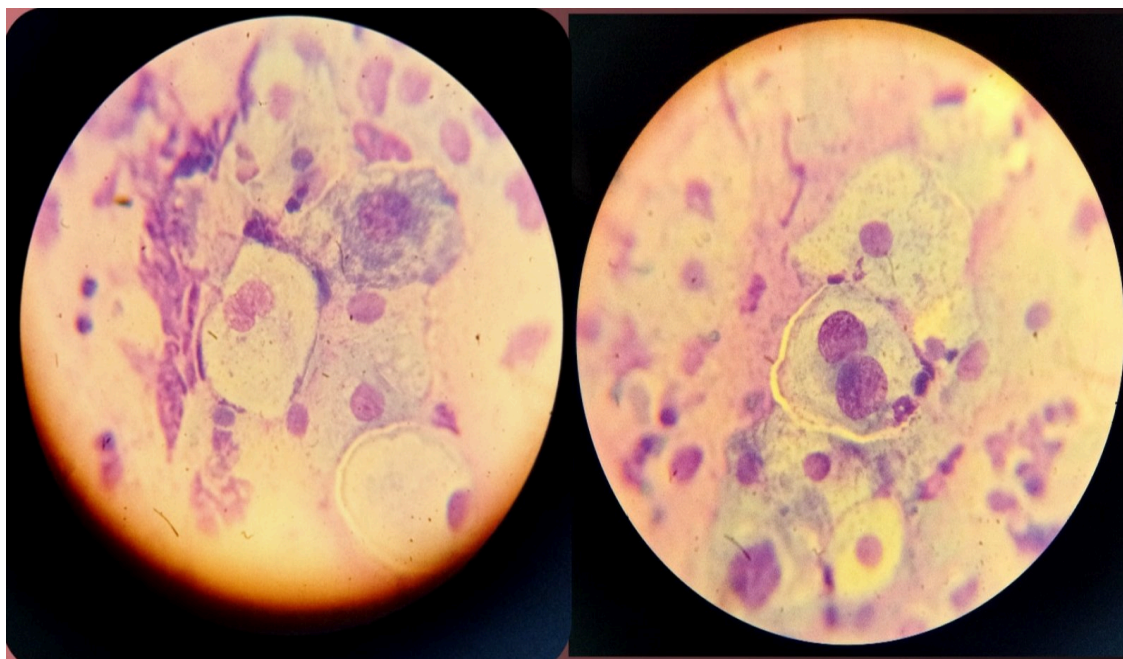


Рис.3. Мазок-препарат з шийки матки. CIN II + HPV. Ознаки папіломавірусної інфекції, клітини проміжного шару плоского епітелію зі збільшеними ядрами і невеликою нерівністю цитоплазми.



Наявність бактеріального вагінозу в пацієток з папіломавірусною інфекцією є фактором, який підвищував ризик виявлення цервікальної інтраепітеліальної неоплазії і раку шийки матки на 19 %. Даний результат демонструє необхідність подальшого вивчення порушень вагінального біотопу у жінок з папіломавірусною інфекцією і асоційованих з нею цервікальної інтраепітеліальної неоплазією і раком шийки матки.

Матеріал для цитологічного і бакдослідження брали шляхом зішкрібу із зони трансформації епітелію та шийки матки. Отриманий клітинний матеріал наносили тонким шаром на предметне скло, фіксували і фарбували за загальноприйнятими в цитології методиками. Одночасно проводився посів на чашки з поживними середовищами, для виявлення патогенних мікроорганізмів. Перед дослідженням оцінювали придатність мазка для цитологічних досліджень згідно з критеріями оцінки якості цервікального/вагінального мазка. Мазок вважали придатним, якщо в ньому виявляли клітини плоского, циліндричного і метаплазованого епітелію (зона трансформації). В мазках жінок репродуктивного віку виявлялися добре збереженими клітини плоского епітелію не менше 10% всієї площі поверхні мазка, а також мінімум 2 скопичення (не менше 5 клітин в кожному) добре збережених клітин ендocerвікального і (або) метаплазованого плоского епітелію. Для мазків жінок в менопаузі відсутність ендocerвікальних клітин не вважали показником поганої якості мазка, оскільки це фізіологічна норма для менопаузи. Непридатним вважали мазок, в якому велика кількість елементів крові і запалення утруднювали чи навіть унеможлилювали оцінку більше 75% епітеліальних клітин, а також «товсті» мазки, мазки з поганою фіксацією клітин, наявністю артефактів.

За співвідношенням числа придатних мазків до загальної їх кількості оцінювали показник інформативності цитологічних мазків. Дослідження проводили на світловому мікроскопі фірми "SANNY" (збільшення x 250) для повного аналізу отриманого матеріалу екто і ендocerвікса: оцінювали епітеліальні зміни, описували дисплазії, атипії, наявність елементів запалення. В заключенні, крім висновку, описувалася цитологічна картина мазка.

Цитологічному онкоскринінгу підлягали всі жінки, старші 25 років. Інтервал між обстеженнями для осіб віком 25-40 років - 3 роки при умові, що попередній цитологічний мазок був нормальним.

Бактеріальний вагіноз (гاردнерельозний, анаеробний) – незапальний синдром, пов'язаний з дисбіозом піхвового біотопу, характеризувався надмірно високою концентрацією мікроорганізмів, які в нормі присутні лише в незначній кількості (*Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, облігатні анаероби - *Bacteroides*, *Prevotella*, *Peptostreptococcus*, *Candida spp.*) і різким зниженням вмісту або відсутністю лактобацил, які домінують серед піхвової мікрофлори у жінок репродуктивного віку (рис.4, 5).

Клінічна діагностика бактеріального вагінозу включала скарги (надмірні піхвові виділення сірувато-білого кольору з неприємним (рибним запахом). Виділення посилювалися після статевого контакту або під час менструації і тривали роками. Як показали дослідження науковців, тривалі виділеннями з



піхви супроводжуються вираженими психосоматичними порушеннями, у третини хворих порушується статева та репродуктивна функція, знижується працездатність.

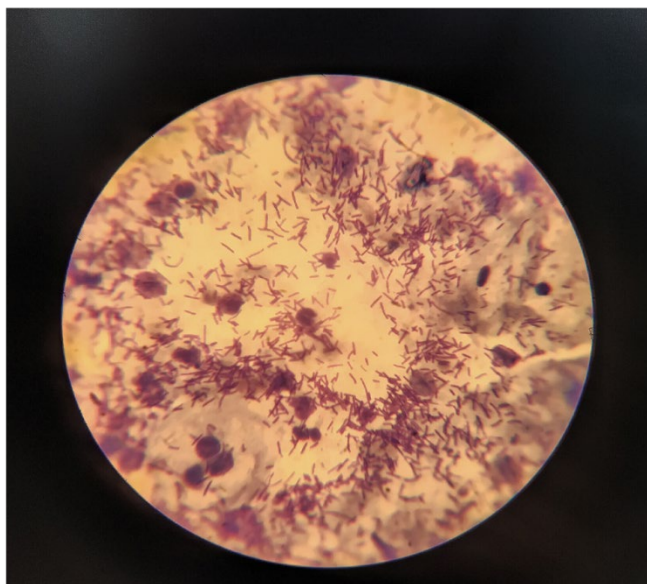


Рис. 4. Мазок-препарат з шийки матки. Елементи гриба роду *Candida*, «голі ядра» розрушених клітин, бактеріальна флора- палички. Фарбування по Романовському x1000

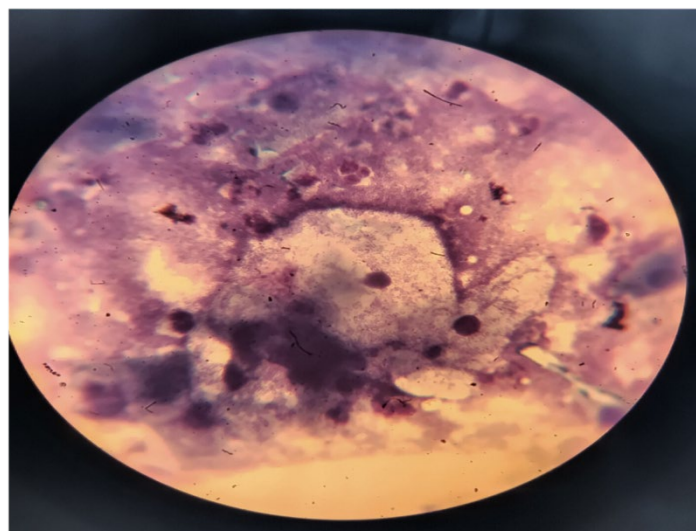


Рис.5 Мазок-препарат. Бактеріальний вагіноз. «ключова клітина» кокобацилярна флора навкруг клітин у вигляді «бактеріального піску». Фарбування по Романовському x1000

Висновки

Наявність бактеріального вагінозу в пацієток з папіломавірусною інфекцією є фактором, який підвищував ризик виявлення цервікальної інтраепітеліальної неоплазії і раку шийки матки на 19,0 %. Даний результат демонструє необхідність подальшого вивчення порушень вагінального біотопу у жінок з папіломавірусною інфекцією і асоційованих з нею цервікальною інтраепітеліальною неоплазією і раком шийки матки.



Таким чином, при організованій та чіткій роботі гінекологів, клінічних цитологів, скринінг патології шийки матки дає можливість провести ранню діагностику та адекватне лікування, що дозволяє зберегти здоров'я жінки та її репродуктивну функцію, а це, в свою чергу, має важливе соціальне значення.

Список літературних джерел

1. Діагностика герпес-вірусних захворювань людини. Меморандум наради ВОЗ // Бюлетень ВОЗ. – 2021. - Т. 69, № 3. - С. 11-19.
2. Національний канцер-реєстр України БЮЛЕТЕНЬ НАЦІОНАЛЬНОГО КАНЦЕР-РЕЕСТРУ УКРАЇНИ Видання № 12 КИЇВ – 2011 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.ucr.gs.com.ua/dovida9/PDF/57-58-shm.pdf>.
3. Uzel, K., & Lakhno, I. (2020). Можлива роль бактеріального вагінозу в патогенезі передракових захворювань шийки матки. *Актуальні проблеми сучасної медицини*, (5), 11-19. <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2020-5-02>.
4. Dahoud, W., Michael, C. W., Gokozan, H., et al. (2019). Association of Bacterial Vaginosis and Human Papilloma Virus Infection With Cervical Squamous Intraepithelial Lesions. *Am J Clin Pathol*, 152 (2), 185-189. DOI: 10.1093/ajcp/aqz021
5. Lakhno, I. V. (2016). Treatment of Genital Warts: Focus on Vaginal Dysbiosis. *Reproductive Endocrinology*, 28(1), 30-32. DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2016.27.30-32>
6. Barros, M. R., Jr, de Melo C. M. L., Barros, M. L., et al. (2018). Activities of stromal and immune cells in HPV-related cancers. *J Exp Clin Cancer Res*, 5, No3 7(1), 137. DOI: 10.1186/s13046-018-0802-7.
7. Romero-Morelos, P., Bandala, C., Jiménez-Tenorio, J., et al. (2019). Vaginosis-associated Bacteria and Its Association With HPV Infection Observational Study. *Med Clin (Barc)*, 152 (1), 1-5. DOI: 10.1016/j.medcli.2018.01.027.
8. Romanenko, T. G., Dovbnia, T. V. (2018). Papillomavirus Infection of the Genitals (Clinical Lecture). *Health of Woman*, 2 (128), 9–15. DOI 10.15574/HW.2018.128.9
9. Крутікова Е. І., Громова А. М. Кількісне папіломавірусне навантаження слизової оболонки шийки матки при цервікальній інтраепітеліальній неоплазії як критерій ефективності комплексної передопераційної терапії. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2019. Вип. 2 (40). С. 151–155.

Abstract. Bacterial vaginosis, which leads to a deficiency of immune protection at the level of the mucous membrane of the vagina, is a frequent companion of papillomavirus infection. We have studied the role of bacterial vaginosis in the pathogenesis of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer in patients with papillomavirus infection. It was established that modern technologies, such as new smear processing systems, including (liquid cytology), computerization, microbiological examination, are useful for increasing the sensitivity of cervix pathology screening.

Key words: exo-endocervix, neoplasia, papilloma, viral infection, bacterial vaginosis.