ВПЛ-асоційована патологія шийки матки: сучасна стратегія діагностики, лікування та профілактики

Патологічні процеси шийки матки (ШМ) набувають особливої ваги як у клінічній практиці акушера-гінеколога, так і в аспекті охорони здоров'я в цілому. Частота їх є надзвичайно високою й не має тенденції до зниження. Своєчасне виявлення та адекватне лікування як фонових процесів, так і передракових захворювань ШМ дозволяє запобігти виникненню раку шийки матки (РШМ). 28 березня 2019 р. в рамках науково-практичної конференції «Актуальні питання репродуктивної медицини в Україні» відбувся симпозіум на тему «ВПЛ-асоційована патологія шийки матки: сучасна стратегія діагностики, лікування та профілактики». Основні аспекти цієї проблеми та ефективні методи її вирішення розглянули у своїх доповідях відомі вітчизняні фахівці.

Відкрила захід головний **спеціаліст з онкогінекології департаменту охорони здоров'я Дніпропетровської ОДА, лікар-онкогінеколог клінічного онкологічного диспансеру В.М. Дьякова** доповіддю на тему **«Онкоепідемічна ситуація злоякісних новоутворень шийки матки у Дніпропетровській області»**, в якій передусім навела приголомшливу статистику, пов'язану з цими захворюваннями.

Рак шийки матки (РШМ) не вибирає жінок за віком: хворіють як 20-річні, так і 80-річні. Перший пік захворюваності припадає на вік 35-39 років. Щороку в Україні виявляється близько 5 тис. нових випадків РШМ, і від цієї хвороби помирають до 2,5 тис. жінок. Із них до 700 осіб (близько 30%) – жінки репродуктивного віку. Щодня в Україні виявляють 14 нових випадків РШМ, один із них припадає на Дніпропетровську область. Щодня в Україні помирають 6 жінок, хворих на РШМ.

Загальна онкологічна захворюваність по Дніпропетровській області за 1995-2018 роки зросла на 20%, по Україні загалом – на 15%. Зараз на обліку перебувають 78 025 хворих, що складає 2,4% населення області. Щорічно в Дніпрі та області виявляється близько 12 тис. нових випадків раку, серед яких онкогінекологічних – приблизно 10% (у 2018 році – 1281 випадок), а 25,8% з них – це хворі на РШМ.

Смертність від РШМ в Україні перевищує світові показники у 2 рази. Кожна шоста жінка з РШМ не проживає й одного року з моменту встановлення діагнозу. Підраховано, що 40% смертей від РШМ можна запобігти, якщо жінки своєчасно відвідують гінеколога, а лікарі встановлюють правильний діагноз. На жаль, випадки занедбаного РШМ по Дніпропетровській області за 2018 рік становлять 29,6% – тобто кожна третя хвора має занедбаний рак.

Доповідач наголосила, що РШМ – це єдина локалізація, де можливий стовідсотковий успіх лікування. Проте проблема лікування РШМ ще не вирішена. З огляду на це В.М. Дьякова завершила свій виступ важливим нагадуванням: у випадку будь-якого раку після встановлення діагнозу важливо терміново направити хвору до спеціалізованого закладу для лікування. Адже від своєчасно розпочатого лікування залежить життя пацієнток.

У доповіді, яку представив **завідувач кафедри акушерства та гінекології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», доктор медичних наук, професор В.О. Потапов**, було розглянуто проблему **«ВПЛ-інфекція і дисплазія шийки матки: можливості етіопатогенетичної терапії»**.

Доповідач зазначив, що РШМ має інфекційну етіологію, спричинену вірусом папіломи людини (ВПЛ). Що ж собою являє даний вірус? ВПЛ є невеликим вірусом діаметром близько 55 нм, що вміщує два ланцюги ДНК, обмежені сферичною оболонкою (капсидом). ВПЛ є генетично стабільним, тобто не має здатності до швидкої мутації. Від ВПЛ немає природного захисту, і ймовірність передачі його статевому партнеру складає 65-80%, тому кожна сексуально активна людина має великий ризик інфікування. Вірус може передаватися через шкірні покриви навіть при статевому контакті без проникнення. Використання при статевому акті презервативів знижує ризик, але повністю не захищає від інфікування ВПЛ.

ВПЛ здатен уникати швидкої відповіді імунної системи, оскільки при інфікуванні відсутні віремія і місцеве запалення, а місцевий імунітет пригнічується вірусом. Формування специфічної відповіді на ВПЛ-інфекцію відбувається досить повільно (період сероконверсії складає близько 12 міс, і лише у половини інфікованих), антитіла виробляються у низьких титрах, недостатніх для елімінації вірусу. Саме тому раніше перенесена інфекція ВПЛ не викликає імунітету, що захищав би від повторного інфікування.

Далі доповідач акцентував увагу на профілактиці РШМ.

Первинна профілактика – вакцинація здорових. Показана за відсутності цервікальної інтраепітеліальної неоплазії ШМ (CIN – cervical intraepithelial neoplasia). Але слід зауважити, що, за даними C. Beraud (2010), захворюваність РШМ у невакцинованій популяції склала 2,8%, у вакцинованих 2% (усього на 27% менше). З огляду на низький рівень охоплення вакцинацією в Україні, вирішального значення для запобігання РШМ набуває вторинна профілактика.

Вторинна профілактика – раннє виявлення (цервікальний скринінг на CIN) і лікування передракових змін ШМ. Основний принцип: діагностика передракових змін на тканинно-клітинному рівні, які з достатньо високим ступенем ефективності піддаються лікуванню на стадіях, що передують РШМ. Доповідач звернув увагу на необхідність проведення при скринінгу не тільки цитологічного дослідження, а й ВПЛ-тесту, оскільки кожна п'ята пацієнтка з нормальною цитологією, але стійко позитивними ВПЛ-тестом прогресує до CIN II, III протягом 36 міс (Lorincz et al., 2003; Clavel C. et al., 2001).

Було зазначено, що хірургічна санація ШМ не виключає причин її дисплазії й не гарантує відсутність рецидиву захворювання (25-30%).

Значну частину своєї доповіді професор В.А. Потапов приділив питанню лікування CIN, яка є свідченням інтеграції ВПЛ у клітинний геном епітеліоцита. Він акцентував увагу на тому, що не тільки тяжка, а й легка дисплазія епітелію ШМ має ризик канцерогенезу й потребує лікування. Чому при інфікуванні ВПЛ в одних випадках відбувається регрес захворювання, а в інших воно прогресує у бік канцерогенезу? Як лікар-гінеколог у клініці може передбачити прогресування захворювання і виділити групу ризику по РШМ?

Прогрес або регрес CIN залежить від імунофенотипу трансформованого ВПЛ цервікального епітелію. Проведені з цього питання дослідження дозволили виділити два різних імунофенотипи перебігу CIN.

Для *прогресивного* імунофенотипу перебігу CIN притаманно:

- експресія Ki67 >5%;
- експресія онкопротеїну p16 >5%;
- експресія p63 >10%;
- втрата естрогенових і прогестеронових рецепторів;
- позитивна експресія VEGF.

Прогресивний імунофенотип має несприятливий прогноз (91,2% – перехід у канцерогенез); у комплексному лікуванні – обов'язкова хірургічна санація незалежно від ступеня тяжкості CIN.

Для *регресивного* імунофенотипу перебігу CIN притаманно:

- експресія Ki67 <5%;
- експресія онкопротеїну p16 <5%;
- експресія p63 <10%;
- експресія естрогенових і прогестеронових рецепторів >10%;
- відсутність експресії VEGF.

Регресивний імунофенотип має сприятливий прогноз і високу ймовірність позитивного ефекту від медикаментозної терапії, як при CIN I (97,3%), так і при CIN II (95,4%).

В.О. Потапов звернув увагу колег на доцільність застосування при лікуванні ВПЛ-асоційованих захворювань препаратів Протефлазід®, які належать до противірусних препаратів прямої дії (група ATC JO5A X). Пряма противірусна дія супроводжується імунотропною, апоптозмодулюючою та антиоксидантною дією, що забезпечує політаргетний механізм і можливість етіопатогенетичної терапії.

Механізм прямої дії Протефлазіду на віруси полягає в тому, що він безпосередньо інгібує ферменти, які беруть участь у реплікації вірусу – ДНК- і РНК-полімерази, завдяки чому розмноження вірусу унеможливлюється (Рибалко С.Л., 2006, 2010).

Важливою є також імунотропна дія Протефлазіду.

- Системна: підвищує неспецифічний захист організму проти інфекційних агентів за рахунок індукції синтезу ендогенних α- і γ-інтерферонів; при цьому не виникає рефрактерності (гіпореактивності) імунної системи. Це дозволяє використовувати препарат протягом тривалого часу, що необхідно для ефективного лікування CIN.
- Місцева: нормалізує фактори місцевого імунітету (секреторний IgA, лізоцим і C_3 компонент комплементу) і сприяє більш швидкій елімінації збудника; відновлює бар'єрну функцію слизової оболонки піхви та ШМ і, таким чином, перешкоджає інфекції; сприяє усуненню дисбіотичних порушень мікрофлори статевих шляхів, відновлює нормальний біотоп піхви.

Апоптозмодулююча дія Протефлазіду сприяє елімінації уражених вірусом клітин.

Таким чином, у результаті етіопатогенетичної дії Протефлазіду забезпечується:

- зниження вірусного навантаження;
- ліквідація патологічного осередку;
- елімінація клітин, уражених вірусом, і зниження онкогенного ризику;
- профілактика розвитку рецидиву інфекції.

В.О. Потапов зауважив, що з 2016 року Протефлазід® випускається не тільки у краплях, а й у формі супозиторіїв. І сьогодні Протефлазід® супозиторії – єдиний противірусний препарат, схвалений МОЗ України для вагінального використання.

«ВПЛ-асоційовані ураження шийки матки: практичні аспекти» – це було темою доповіді, яку представила **професор кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Українського державного інституту репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук А.А. Суханова**.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (інформаційний бюлетень ВООЗ від 24 січня 2019 р.), РШМ залишається вкрай актуальною проблемою. Доведено, що цьому виду раку впродовж багатьох років передують передракові ураження – CIN, асоційовані з ВПЛ. Відповідно своєчасна діагностика та лікування CIN – є вторинною профілактикою РШМ. «Український національний консенсус з обстеження та лікування жінок після проходження первинного цервікального скринінгу» 2018 року (за основу його взято доповнене у 2012 році керівництво Американського товариства кольпоскопії та цервікальної патології, ASCCUS) пропонує два підходи до лікування CIN:

- динамічне спостереження;
- хірургічне лікування.

Доповідач зазначила, що вибір підходу до лікування значною мірою корелює з патогенетичною стадією процесу, і детально зупинилася на патогенезі папіломавірусної інфекції (ПВІ).

Перша стадія: репродуктивна інфекція. Спочатку інфікуються базальні клітини. ВПЛ знаходиться у клітинах епітелію в епісомальній (неінтегрованій) формі. При просуванні інфікованих базальних клітин до поверхні епітелію та їх диференціюванні відбуваються реплікація і розмноження ВПЛ. У даному випадку можлива тактика динамічного спостереження, але це не має бути пасивне очікування. Слід говорити про дійсно активне спостереження, спрямоване на створення умов для елімінації вірусу. Цьому сприяє переконання жінки виключити шкідливі звички, нормалізація гормонального фону, лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), нормалізація біоценозу піхви, контроль цитології та вірусного навантаження. Щодо противірусної терапії, то слід враховувати, що процес проходження однієї інфікованої клітини від базального шару епітелію до поверхневого може тривати

до 3 міс (Stanley M., 2012). Тому противірусна терапія має бути тривалою – не менше 3 міс.

Друга стадія: інтегративна інфекція. ДНК вірусу вбудовується у хромосому клітин, і відбувається синтез онкобілків Е6, Е7, закодованих у геномі вірусу. Інтеграція ДНК ВПЛ у ДНК епітеліоциту – ключовий момент початку пухлинної трансформації клітини. Вірусні онкобілки ВПЛ Е6, Е7 зв'язуються із клітинними білками – супресорами утворення злоякісних клітин (p53 і pRB). При цьому порушується процес апоптозу змінених клітин, а також втрачається контроль над їх проліферацією. Ці зміни призводять до формування пулу пухлинних клітин. Лікування цієї стадії разом із уже перерахованими заходами додатково потребує хірургічного втручання.

Автор доповіді звернула увагу на Протефлазід® як перспективний препарат для лікування ВПЛ-асоційованих уражень ШМ. Останні дослідження продемонстрували, що препарат не лише пригнічує реплікацію вірусу, а й також зменшує експресію вірусних онкогенних пептидів з одночасним збільшенням експресії клітинних білків, що є продуктами генів-супресорів пухлинного росту (Співак М.Я. та співавт., 2018). Це суттєво знижує ризик переродження уражених вірусом клітин у злоякісну пухлину.

А.А. Суханова звернула увагу на те, що дві форми випуску Протефлазіду – у краплях та супозиторіях розширюють його терапевтичні можливості: як для системного, так і для місцевого застосування. Вона пояснила, чому доцільно застосовувати одночасно дві форми препарату. Оскільки ВПЛ уражає усі шари епітелію ШМ, то потрібно створити високі концентрації препарату по всій товщі епітелію. Протефлазід® у краплях (як усі системні ліки) створює максимальні концентрації у глибоких шарах епітелію. А Протефлазід® у супозиторіях, навпаки, забезпечує максимальні концентрації у поверхневих шарах. Отже, у комбінації краплі та супозиторії діють на вірус по всій товщі епітелію, що підвищує ефективність лікування.

На підтвердження цього доповідач навела дані клінічного дослідження порівняльного аналізу результативності різних схем застосування флавоноїдів Протефлазіду в терапії CIN легкого та помірного ступенів, асоційованих із генітальною ПВІ, проведеного на базі кафедри акушерства, гінекології та репродуктивної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика та Київського міського центру репродуктивної та перинатальної медицини (Камінський В.В. та співавт., 2019). У дослідженні взяли участь 90 жінок репродуктивного віку із CIN I – II (неоплазія легкого та помірного ступенів), зумовлених ПВІ.

1-ша група (n=30) приймала Протефлазід® тільки системно: перорально по 15 крапель 2 рази на день упродовж 3 міс безперервно.

2-га група (n=30) приймала Протефлазід® тільки місцево: по 1 супозиторію 2 рази на день 14 днів кожного місяця протягом 3 міс.

3-тя група (n=30) приймала Протефлазід® одночасно системно та місцево за вищезазначеними схемами.

Спікер наголосила, що схема одночасного місцевого та системного застосування препаратів Протефлазіду мала найвищу терапевтичну ефективність: у 83,3% хворих прийом Протефлазіду за даною схемою призводить до регресії CIN I до норми, CIN II – до CIN I та елімінації ВПЛ у 90% випадків. Отже, представлена схема одночасного застосування препаратів Протефлазіду є перспективною у лікуванні CIN I-II у жінок репродуктивного віку, оскільки дозволяє виключити ушкодження ШМ, ранні та пізні ускладнення після використання деструктивних методів лікування і зберегти репродуктивну функцію.

Далі тему **«Морфологічні та імуногістохімічні маркери ВПЛ-інфікування і канцерогенезу шийки матки»** розглянув у своїй доповіді **перший проректор ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», керівник проекту «Імуногістохімія пухлин людини», доктор медичних наук, професор І.С. Шпонька**.

Він наголосив, що немає іншої злоякісної пухлини, крім РШМ, яка б краще підтверджувала великий позитивний вплив скринінгу, ранньої діагностики й лікування пухлин на показники виживаності.

І.С. Шпонька зупинився на основних цитологічних ознаках CIN, а також на імуногістохімічних маркерах ВПЛ-інфікування та їх значенні для клініцистів. Він зазначив, що при ретроспективному дослідженні біоптатів, отриманих при конізації ШМ, лише 5% дійсно мали ознаки тяжкого ураження епітелію, що вимагають хірургічного втручання. Доповідач закликав до об'єднання зусиль та взаємодії патологів і клініцистів з метою діагностики патології ШМ, що в підсумку призводить до зниження медичної інтервенції у питаннях лікування.

Проблемі поширення захворюваності у вагітних присвятила свою доповідь **«Патологія шийки матки під час вагітності: особливості діагностики й можливості лікування» доцент кафедри акушерства, гінекології та онкогінекології Харківської медичної академії післядипломної освіти, кандидат медичних наук О.О. Акуліна**.

Вона зазначила, що РШМ є найбільш поширеним злоякісним новоутворенням, яке діагностується під час вагітності. Поєднання РШМ і вагітності зустрічається в 1,3-5% випадків. До них відносять злоякісні новоутворення ШМ, які виявляють протягом 6 міс після переривання вагітності або в період 12-18 міс після пологів. Це пов'язано з тим, що клінічні та морфологічні прояви пухлинного процесу присутні вже під час вагітності.

Доповідач зауважила, що РШМ і вагітність є своєрідною загадкою для лікарів. Зростаючий протягом вагітності пресинг гормонального фону неминуче позначається на ШМ, й інколи вона виглядає просто «страхітливо». Правильне трактування виявлених змін ШМ – завдання, що потребує негайного вирішення для долі вагітної та її дитини. Виявити РШМ під час вагітності непросто, адже у 18-30% жінок відсутня його чітка симптоматика. Розвиток симптомів залежить від характеру росту пухлини. Контактні кров'янисті виділення, що є найбільш частою скаргою хворих на HSIL (CIN III і Ca in situ), не мають чіткої клінічної картини й виявляються тільки при проведенні морфологічних досліджень. Тактика діагностики передракових захворювань ШМ і РШМ у вагітних є стандартною: кольпоскопія + цитологія + прицільна біопсія ШМ (за показаннями).

Спікер наголосила, що відповідно до «Українського національного консенсусу з обстеження та лікування жінок після проходження первинного цервікального скринінгу» (2018), якщо піддавати лікуванню всіх жінок із результатом прицільної біопсії CIN I, буде пропущено тільки 8,7% CINII+, однак при цьому лікуванню будуть піддаватися 75,4% жінок, які насправді не мають передракового захворювання. Тому в Консенсусі зазначено:

- Лікуванню під час вагітності підлягає лише інвазивний рак. Основна мета кольпоскопії (КС) при вагітності – виключення інвазивного раку.
- При цитології ASCUS або CIN I рекомендовано КС під час вагітності, за відсутності ознак ураження тяжкого ступеня – повторна КС через 12 тиж після пологів.
- При CIN II-III (HSIL) обов'язковою є КС експертного рівня.
- Біопсія виконується лише при кольпоскопічних ознаках (HSIL), AIS, при підозрі на інвазивний рак. Менеджмент таких вагітних рекомендовано проводити онкогінекологом експертного рівня сумісно з акушером-гінекологом. Біопсію рекомендовано здійснювати в умовах стаціонару за наявності інформованої згоди вагітної пацієнтки на її проведення. Якщо біопсія виключила інвазивний рак, пацієнтці слід повторити цитологію і КС (кожен триместр до пологів). Через 8 тиж після пологів жінку необхідно оглянути й обрати тактику ведення відповідно до результатів аналізів.

Незважаючи на те що вагітність не найкращий час для скринінгу, майже 3% випадків РШМ виявляються під час гестації. Ріст захворюваності на РШМ у період вагітності пов'язаний зі швидким поширенням високоонкогенних штамів ВПЛ, що є головним фактором розвитку тяжких цервікальних неоплазій і РШМ.

Було зазначено, що пологи через природні шляхи збільшують ризик передачі ВПЛ у 5 разів. А оперативні пологи при непорушених оболонках плода знижують ризик зараження в 10 разів (Петров Ю.А. та співавт., 2018). При лікуванні вагітних удвічі важливіша оцінка ризиків. Можливості терапії CIN і клінічного прояву ВПЛ при вагітності обмежені токсичністю багатьох препаратів. Але Протефлазід® можна використовувати в таких ситуаціях, оскільки він не чинить мутагенної дії, не має ембріо-, фетотоксичної та тератогенної дії (Чекман І.С., 1997, 2002; Шумейко В.М.,1997; Рибалко С.Л., 2002).

О.О. Акуліна наголосила на тому, що клінічна ефективність і безпека препаратів, які містять флавоноїди Протефлазіду, при вірусних інфекціях продемонстрована в метааналізі 24 когортних незалежних постмаркетингових клінічних досліджень за участю понад тисячі вагітних жінок упродовж I –III триместрів (Бенюк В.А., 2014). Доведено, що противірусна терапія Протефлазідом під час вагітності у пацієнток із ВПЛ-асоційованими захворюваннями сприяє регресу захворювання, перешкоджає його прогресуванню, дозволяє відтермінувати прийняття рішення щодо подальшої тактики лікування в післяпологовому періоді (Камінський В.В., 2014; Волошина Н.М., 2007).

Отже, вирішення проблеми жіночого здоров'я є необхідним й ефективним підходом до зміцнення системи охорони здоров'я в цілому та засобом, що дасть переваги кожному. Адже «покращення жіночого здоров'я – це покращення світу».

Підготувала ***Катерина Семенюк***