

Цервікальна інтраепітеліальна неоплазія: особливості ведення ВІЛ-інфікованих пацієнток

ВІЛ-інфекція поширюється серед населення світу надзвичайно високими темпами. Великою проблемою є те, що більшість ВІЛ-носіїв – молоді люди працездатного й дітородного віку, у середньому 30 років. А також той факт, що дедалі більше ВІЛ-інфікованих осіб виявляється серед вагітних. Цервікальна інтраепітеліальна неоплазія (CIN) належить до передракових захворювань шийки матки. Відсутність коштів на профілактику папіломавірусної інфекції, яка є фактором ризику CIN, обмежена кількість скринінгових програм для виявлення CIN, необізнаність пацієнтів – усе це призводить до зростання захворюваності на CIN та ВІЛ-інфекцію одночасно і, як наслідок, до смертності населення.

Цій та іншим проблемам був присвячений III всеукраїнський науково-практичний форум із міжнародною участю «Vagina, cervix, uterus: інфекція, запалення, неоплазія», який відбувся 15-16 листопада в Києві. Актуальну тему «Проблема діагностики та лікування CIN у ВІЛ-інфікованих пацієнтів» висвітлювала у своїй доповіді лікар Черкаського обласного профілактично-лікувального консультативно-скринінгового центру, кандидат медичних наук О.В. Палійчук.

Доповідач зазначила, що відповідно до статистичних показників обласного кабінету патології шийки матки Черкаського онкологічного диспансеру, щорічно у 3-5% пацієнток з уперше виявленою CIN3 після дообстеження також визначався ВІЛ-позитивний статус. За типом прогресування ВІЛ-інфекції існують три варіанти, але найчастіше зустрічається типова прогресія (85-90% пацієнтів), яка відбувається протягом 7-3 років.

Мережею регіональних скринінгових центрів «Здоров'я жінки» на базі медичних установ Черкаської області за 14 років роботи було проведено розподіл пацієнток із CIN епітелію шийки матки та початковими формами раку шийки матки залежно від наявності інфекції, спричиненої вірусом папіломи людини (ВПЛ). У 89,5% пацієнток із діагнозом CIN3 (гістологічно підтверджена дисплазія) була наявна ВПЛ-інфекція. У той же час у пацієнток із раком шийки матки стадії 0 (Ca in situ) ВПЛ був присутній у 100% осіб, а серед пацієнток із раком шийки матки стадії IA1 – у 91,7%. Причому серед пацієнток, які мають ВПЛ-інфекцію, щорічно виявляються 3-5% осіб із ВІЛ-позитивним статусом (половина з них – медичні працівники, які заражалися під час роботи з пацієнтами).

Слід зазначити, що зазвичай після ураження ВПЛ-інфекцією клітин одношарового плоского епітелію до початку інвазії проходить декілька років (від 3 до 10), або якщо є дефекти епітелію – інвазивний процес пришвидшується. Натомість у ВІЛ-інфікованих цей процес проходить протягом 1-3 років. Адже існують різні фактори ризику цервікальної інтраепітеліальної неопрогресії, і, власне, одним із них є стан місцевого імунітету та наявність імуносупресивних станів.

О.В. Палійчук у своїй доповіді навела статистику реєстрації ВІЛ-інфекції у Черкаській області станом на 01.01.2019 р., згідно з якою зареєстровано 8152 випадків ВІЛ-інфікування, із них 3602 хворих перебували на обліку (серед них 89 дітей). Доповідач зазначила, що частка жінок віком 25-49 років, яким уперше в житті під час вагітності було встановлено діагноз «ВІЛ-інфекція», у 2018 році складала 72%.

У продовження доповіді автор зупинилась на особливостях обстеження та лікування жінок після проходження первинного цервікального скринінгу згідно з Національним українським консенсусом. Були надані відповіді на конкретні питання – зокрема, що робити при LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesions, плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження низького ступеня) (CIN1), підтверджене морфологічно в біопсії?

У випадку ураження низького ступеня (легкої дисплазії, CIN1, LSIL) при задовільних результатах кольпоскопії (зона трансформації повністю видима) можливі два наступні підходи.

- Спостереження – оптимальна тактика ведення (особливо молодих жінок, які планують вагітність). Бажано ВПЛ-тестування виконати одразу, кольпоскопію – кожні 3-6-12 міс, поки не буде отримано цитологічних та кольпоскопічних доказів регресії LSIL (або ВПЛ-тест через 12-18 міс).

- Ексцизійний метод лікування застосовується в наступних випадках: якщо немає цитологічних та кольпоскопічних ознак регресії через 18-24 міс та/або наявний ВПЛ; при довготривалій персистенції ураження в жінок ≥ 30 років; у пацієнток, які не мають можливості проходити регулярний медогляд; в осіб із позитивним ВІЛ-статусом.

Автор доповіді наголосила, що в пацієнток із нелікованою CIN1 існує 13% ризик виявлення CIN2, CIN3 протягом 2 років спостереження.

Якщо розглядати HSIL (high-grades squamous intraepithelial lesions, плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження високого ступеня), то за наявності такого гістологічного заключення

у 70-80% пацієнток виявляється CIN2, CIN3 у гістологічному матеріалі біопсії і при цервікальному кюретажі, а в 1-3% випадків – інвазивний рак. Власне, тому пацієнткам із HSIL завжди рекомендовано проведення тестування на ВІЛ, кольпоскопії, біопсії змінених ділянок шийки матки (під кольпоскопічним контролем), ендосервікального кюретажу в невагітних із наступним лікуванням.

О.В. Палійчук зауважила, що за наявності у пацієнтки ВІЛ-інфекції, якщо при кольпоскопії не виявлено змін HSIL, але цитологічним методом такі зміни виявлені, рекомендовано: конізація шийки матки та цервікальний кюретаж, цитологічний та кольпоскопічний контроль із ВПЛ-тестом через 3-6-9-12 міс, проведення вакцинації проти високоонкогенних типів ВПЛ з урахуванням показників CD4 в імунотесті. Винятком є особи молодше 21 року, оскільки ризик інвазивного раку в них дуже низький. Кольпоскопія та цитологія мають бути в них повторені через 3-6 міс за умови відсутності ВІЛ-інфекції.

Далі автор доповіді зупинилась на алгоритмі спостереження після лікування пацієнток із CIN1. Він включає в себе:

- обов'язкові ВПЛ-тест, PAP-тест (Papancicolaou test) – кожні 3-6 міс протягом першого року після лікування та кожні 6 міс протягом другого року спостереження після лікування пацієнток із CIN1;

- у хворих із позитивним ВІЛ-статусом – цитологічне динамічне спостереження кожні 3 міс протягом перших 2 років після проведеного лікування та рекомендована вакцинація проти високоонкогенних типів ВПЛ із урахуванням показників CD4 в імунотесті та результатів проведення антиретровірусної терапії (АРТ).

Далі доповідач зупинилась на цікавому моменті. У кожного практикуючого лікаря трапляються пацієнти із CIN3 та ВПЛ-і ВІЛ-статусом, які отримують АРТ. При цьому лікаря турбує ефективність препаратів та супутні захворювання в пацієнтки із ВІЛ-статусом. Пацієнтку ж турбує також ефективність терапії та побічні ефекти (нудота, діарея зазвичай). На фармацевтичному ринку існує чимало препаратів, які можуть задовольнити потребу лікаря та пацієнта в плані ефективності лікування від проведеної терапії, проте не всі вони мають доказову базу своєї ефективності. Саме тому увагу лікарів привернув препарат Глутоксим.

Доповідач представила доказову базу використання цього препарату (понад 150 досліджень, у тому числі за наявності ВІЛ-інфекції, 58 із них – в онкології) та його ефективності виходячи з власного досвіду використання.

Глутоксим – перший зареєстрований канадськими вченими препарат нового класу регуляторів природного захисту організму (innate defense regulators, IDRs). Це імунomodulatory, здатний елімінувати атипів клітини. Він підсилює функціональну активність нормальних клітин і апоптоз трансформованих клітин. Схвалений FDA для проведення III фази клінічних випробувань при онкозахворюваннях у США під кодовою назвою NOV-002. Має доведену ефективність та безпечність. Його виробництво відповідає європейським вимогам GMP, а успішний досвід застосування підтверджений онкологами України.

Механізм дії препарату Глутоксим – модуляція тілового обміну клітин:

- регулює генетичні процеси: – індукція р53-залежного шляху апоптозу трансформованих клітин (генетично змінених та уражених вірусом);

- регуляція проліферації та диференціації нормальних клітин;

- регулює метаболічні процеси: – експресія ферментів II фази детоксикації (глутатіон-3-трансфераза, глутатіонпероксидаза, глутатіонредуктаза);

- інактивація вільних радикалів.

Автор доповіді зазначила, що препарат сприяє повноцінній епітелізації шийки матки після деструктивних змін, а також знижує частоту рецидиву. Крім того, він підвищує ефективність терапії ВПЛ-асоційованих захворювань і дозволяє знизити ризик малігнізації.

О.В. Палійчук зауважила: перш ніж починати лікування, згідно з Національним українським консенсусом, пацієнтку з ВІЛ-інфекцією потрібно санувати й підготувати до деструктивних методів лікування. Саме у такої групи пацієнтів роль змішаної вальвовігінальної інфекції жіночих геніталій дуже значна. Підготовка передбачає розуміння фаз заживлення після деструкції шийки матки у пацієнток із ВІЛ-інфекцією (особливо якщо CD4 <500 клітин). Щодо таких випадків, виходячи з власного досвіду та доказової бази досліджень, був представлений комбінований препарат офлоксацину та орнідазолу, який має високу активність *in vitro* порівняно з іншими фторхінолонами за можливості використання у 2,5 рази меншій дозі, ніж ципрофлоксацин (це важливо в пацієнток, які приймають АРТ).

Наприкінці доповіді автор наголосила на інноваційному рішенні проблеми – вакцинації проти раку шийки матки. Для пацієнток із ВІЛ-статусом вакцинація від високоонкогенних типів ВПЛ показана при рівні CD4 за результатами імунотесту >150 клітин, максимальний ефект – при рівні CD4 ≥ 500 клітин.

Отже, високі показники виявлення дисплазії епітелію шийки матки у ВІЛ-інфікованих пацієнток свідчать про важливість та необхідність продовження роботи в напрямі діагностики й лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом, збільшення цитологічних досліджень з метою запобігання онкологічним захворюванням. Не менш важливим завданням для досягнення позитивного результату в лікуванні таких пацієнтів є співпраця лікарів: гінеколога-онколога, інфекціоніста, спеціаліста з АРТ, а також використання препаратів із доказовою базою ефективності, таких як Глутоксим.

Підготувала **Марія Шохіна**



ГЛУТОКСИМ

каталізатор детоксикації

СКЛАД: діюча речовина: 1 мл розчину містить глутоксиму (глутаміл-пентіленілілін динатрію) 10 мг або 30 мг; допоміжні речовини: натрію ацетат, кислота оцтова розведена, вода для ін'єкцій; основні фізичні властивості: прозора безбарвна або слабо забарвлена рідинка без запашу або зі слабким запахом оцтової кислоти; **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ГРУПА:** мукостимулятор; Код АТХ: L03 X 15; **ФАРМАКОДИНАМІКА:** Глутоксим – вивільнює мукостимулюючу, токсимодифікуючу, гепатопротекторну дію, підвищує стійкість пухлинних клітин до антибіотиків антрациклового ряду, алілуїчних засобів, імунomodulatory для препарату Глутоксим зумовлена рецептор-опосередованим впливом на кальційзалежні сигнальні шляхи макрофагів; Гемосилулююча дія зумовлена рецептор-опосередованим посиленням калієво-кальцієвого вивільнення; Для клітин-оперечних рани ліній формених елементів крові опосередована функціонуванням MAP – і ізоформ кістяної системи, призводить до підвищення стійкості гемостатичних клітин, що диференціюються, відокремлює чутливість до дії ендогенних факторів гемопоєзу; Токсикомодифікуючий і гепатопротекторний ефект препарату зумовлений рецептор-опосередованим посиленням експресії ферментів другої фази детоксикації: конюбітини, включаючи глутатіонредуктазу, глутатіонпероксидазу, глутатіон-3-трансферазу, глюкозо-6-фосфатглюкозази, гемосингенез-1; Глутоксим проявляє тривалу дію на активність фактора мітогенної лінійної стійкості пухлинних клітин – Bcl-2-глюкокортизол (Bcl-2); Глутоксим підвищує стійкість клітин до дії засобів хімотерапії; **ПРОТИПОКАЗАННЯ:** Застосування препарату протипоказане у випадках виникнення індивідуальної гіперчутливості до компонентів препарату, при вагітності, у період лактації, до 18 років, **ПЕРЕДОЗУВАННЯ:** Про випадки передозування не повідомлялося, **УМОВИ ТА ТЕРМІН ЗБЕРІГАННЯ:** Зберігати в недоступному для дітей, захищеному від світла місці при температурі не вище +25 °С, Термін придатності – 2 роки, Відпукається за рецептом, Виробник: АТ "ЛЕКОМ-ХАРКІВ"

Для отримання більш детальної інформації, зверніть: 0 800 500 1320 (пн-пт, 9:00-18:00)

zdravo ПРОФЕСІЙНІ РІШЕННЯ ДЛЯ ЗДОРОВ'Я