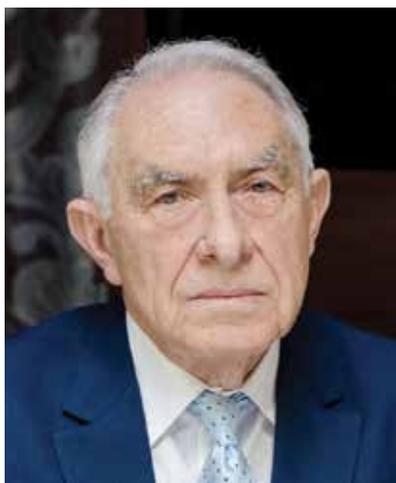




Миссия возможна: фокус на профилактику и раннее выявление рака шейки матки

Научно-практическая конференция «Миссия возможна: фокус на профилактику и раннее выявление рака шейки матки», приуроченная к Всемирному дню борьбы с раковыми заболеваниями, была организована Национальным медицинским исследовательским центром акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова и фармацевтической компанией «Алцея» с целью повышения эффективности профилактики, ранней диагностики и лечения предраковых и онкологических заболеваний шейки матки. Ведущие российские эксперты рассмотрели основные факторы риска развития рака шейки матки, современные подходы к скринингу и ведению пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией и папилломавирусной инфекцией. Особое внимание спикеры уделили практическим вопросам совершенствования методов диагностики и лечения пациенток, использования инновационных технологий и таргетных препаратов с противоопухолевым действием в отечественной клинической практике.



Академик РАН,
д.м.н. В.Н. Серов

Конференцию открыл президент Российского общества акушеров-гинекологов, заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, д.м.н. Владимир Николаевич СЕРОВ. Он отметил, что ежегодно 4 февраля отмечается Всемирный день борьбы с онкологическими заболеваниями. Этот день учрежден Союзом по международному контролю рака, чтобы привлечь внимание мировой об-

Всемирный день борьбы с онкологическими заболеваниями: фокус на предраковые состояния шейки матки

щественности к глобальной проблеме.

Злокачественные заболевания занимают второе место в структуре общей заболеваемости и смертности после сердечно-сосудистой патологии. Несмотря на определенные успехи в диагностике и лечении онкологических заболеваний, рак шейки матки (РШМ) остается одним из наиболее распространенных видов рака у женщин. В мире ежегодно регистрируется около 500 тыс. новых случаев РШМ, а 342 тыс. женщин умирают от него. В России ежегодно от РШМ умирают около 6000 женщин¹. В связи с этим проблемы профилактики, ранней диагностики и лечения патологии шейки матки имеют приоритетное значение для здравоохранения всех стран и требуют неотложного решения. Одними из главных методов, по-

зволяющих снизить онкологическую заболеваемость органов малого таза, являются регулярный профилактический осмотр женщин и проведение скрининга, направленного на выявление патологии шейки матки.

По словам академика В.Н. Серова, в современном мире наблюдается так называемый эколого-генеративный диссонанс. Он заключается в том, что незначительное количество родов и большое количество абортотворств способствуют нарушению генеративной функции. Усиливается элевационный механизм регуляций, увеличивается число женщин с дисфункциональными состояниями. Неполноценная овуляция приводит к дефициту прогестерона и относительной гиперэстрогении, нарушениям метаболизма эстрогенов. Как следствие – повышенная пролиферация клеток.

¹ WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention. WHO, 2019.



Научно-практическая конференция «Миссия возможна: фокус на профилактику и раннее выявление рака шейки матки»

Нарушения метаболических процессов в организме женщин влекут за собой целый ряд изменений. При осложнениях в процессе родоразрешения, абортках возникают метаболические нарушения, характеризующиеся прежде всего развитием ожирения, артериальной гипертензии, сахарного диабета. У женщин в более зрелом возрасте под влиянием гормонов может измениться обмен веществ и даже сформироваться метаболический синдром. На фоне развившегося ожирения нарушается липидный статус, возникают инсулинорезистентность и окислительный стресс.

Метаболический синдром, обусловленный гиперфункцией надпочечников, системной воспалительной реакцией, ожирением, дисфункцией яичников с гиперэстрогенией, вторичным поликистозом, приводит к иммунодепрессии и гипердаптозу. В свою очередь иммунодепрессия нарушает репарацию ДНК, а эстрогены активируют выработку клеточного пула. В результате нарушается так называемый антииммунный контроль опухолевого роста.

В последние годы показана роль метаболитов эстрогенов, особенно продуцируемых в жировой ткани, в развитии патологических изменений в шейке матки. Тем более что при метаболическом синдроме особую роль играет

ожирение. Выделяют типы метаболитов эстрогенов, способствующих как доброкачественной, так и злокачественной пролиферации. Изменение выработки эстрогенов жировой тканью способно приводить к нарушениям обменных процессов и новообразованиям.

Последние годы ученые активно изучают роль системного воспаления в развитии рака. Показано, что сеть цитокинов способствует выживанию, росту, мутации, пролиферации, дифференциации и перемещению как раковых, так и стромальных клеток. Так, фактор некроза опухоли (ФНО) – агент неоангиогенеза и фактор преобразования фибробласта. Полиморфизм ФНО сопряжен с 14-кратным повышением риска рака простаты. Интерлейкин (ИЛ) 1 стимулирует рост злокачественной опухоли желудка. Кроме того, полиморфизм ИЛ-1 обеспечивает повышенный риск хронической гипохлоридрии в ответ на инфицирование *Helicobacter pylori*. Цитокины и хемокины нарушают репарацию ДНК.

К факторам повышенного риска доброкачественных и злокачественных пролиферативных заболеваний относят:

- дисбаланс в эндокринных системах, гиперэстрогению, нарушение метаболизма эстрогенов;

- метаболические нарушения, метаболический синдром (ожирение, гиперинсулинемия, сахарный диабет), ослабление иммунной защиты, окислительный стресс, нарушение репарации ДНК;
- системное воспаление, иммунный дисбаланс.

В заключение академик В.Н. Серов отметил, что современные данные о факторах риска и патогенезе злокачественных новообразований позволяют разработать методы профилактики РШМ. Профилактические меры должны быть направлены прежде всего на регуляцию дисбаланса эстрогенов с помощью эффективных препаратов, содержащих биологически активные вещества, такие как индол-3-карбинол. Кроме того, в качестве профилактики предраковых и злокачественных заболеваний рекомендуется назначение гормональных контрацептивов при дисменорее. Важным направлением профилактики РШМ является предотвращение и лечение метаболических нарушений, особенно ожирения, в том числе с включением мероприятий по изменению образа жизни, увеличению физической активности. Интересным и перспективным направлением считается изучение возможного влияния на процессы системного воспаления, в частности с использованием блокаторов цитокинов.

Многомерность проблемы предраковых заболеваний на медицинском, экономическом и социальном уровнях

Как отметил вице-президент Российского общества акушеров-гинекологов, заведующий отделом научных программ Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, профессор, д.м.н. Игорь Иванович БАРАНОВ, профилактика развития онкологических заболеваний – не только медицинская, но и социально-эко-

номическая проблема, требующая пристального внимания мировой общественности.

Злокачественные опухоли женской репродуктивной системы, такие как рак молочной железы, тела матки, яичников, шейки матки, являются ведущими в структуре онкологической заболеваемости женщин. При этом наблюдается стабильный рост показателей заболеваемости РМШ среди женщин разного возраста.



Профессор, д.м.н.
И.И. Баранов

Научно-практическая конференция «Миссия возможна: фокус на профилактику и раннее выявление рака шейки матки»

Сегодня предраковые заболевания шейки матки представляют многомерную проблему в силу высокой распространенности, особенно в развивающихся странах, и значительной нагрузки на систему здравоохранения. Кроме того, диагностика и лечение предраковых состояний требуют времени, значительных ресурсов здравоохранения. Предраковые заболевания, не выявленные и не пролеченные своевременно, могут прогрессировать в РШМ, что приводит к еще большим затратам на лечение и реабилитацию больных.

Безусловно, высокие расходы на диагностику и лечение предраковых состояний шейки матки существенно влияют на затраты системы здравоохранения. Так, проведение цитологического скрининга требует специальной обработки образцов и дополнительного анализа под микроскопом, что означает большие затраты на оснащение лаборатории и обучение специалистов. В свою очередь введение методов молекулярной диагностики требует использования специализированного оборудования и реагентов, что повышает стоимость исследования. Длительное лечение предраковых состояний и многократные посещения врача, необходимые для мониторинга состояния больных, также увеличивают затраты системы здравоохранения. Тем не менее широкое внедрение современных подходов к раннему выявлению и лечению предраковых заболеваний шейки матки в конечном итоге будет способствовать сокращению заболеваемости РШМ не только в ближайшей, но и в долгосрочной перспективе. Как показал интернет-опрос 1202 российских женщин, 2/3 женщин в возрасте от 25 до 44 лет не осведомлены о проблеме профилактики РШМ. Около трети респонденток

посещают гинеколога только при необходимости. Многие считают длительный прием гормональных контрацептивов причиной РШМ. Только 15% называют вирус папилломы человека (ВПЧ) главной причиной развития РШМ².

Поиском возможной связи между развитием онкологического процесса и папилломавирусной инфекцией ученые занимались достаточно долго. В 1978 г. немецкий вирусолог Гаральд цур Хаузен открыл этиологическую роль ВПЧ в развитии РШМ, за что получил в 2008 г. Нобелевскую премию.

В последние десятилетия в многочисленных исследованиях доказано, что основной причиной развития РШМ является инфицирование ВПЧ. Сегодня установлена 100%-ная связь между инфекцией ВПЧ и РШМ. ВПЧ-инфекция является необходимым условием для развития РШМ и встречается в 99,7% случаев данного типа рака. При этом в 70% случаев РШМ обусловлен ВПЧ 16-го и 18-го типов^{3,4}.

Профессор И.И. Баранов напомнил, что ВПЧ считается одним из самых распространенных вирусов, передаваемых половым путем. В мире ВПЧ инфицированы около 660 млн человек. Получается, что 70–80% населения мира инфицируется ВПЧ в течение жизни. Частота инфицированности ВПЧ в России варьируется от 13 до 40%. Как известно, инфекция, вызванная ВПЧ, приводит к предраковому состоянию – интраэпителиальной неоплазии (cervical intraepithelial neoplasia – CIN) шейки матки, а в дальнейшем – к РШМ. По данным эпидемиологических исследований, в мире отмечается широкая распространенность CIN. Так, частота CIN I-й степени (CIN I) в популяции составляет 30 млн, CIN II–CIN III – 10 млн человек. Ежегодно в мире диагно-

стируется около 500 000 новых случаев РШМ. Согласно прогнозам, число случаев РШМ будет расти и к 2050 г. достигнет 1 млн в год.

Основным путем передачи возбудителя ВПЧ считается половой, тем не менее не исключена передача инфекции неполовым путем. Проблема в том, что большинство инфицированных ВПЧ не знают, что они инфицированы и являются источником инфекции. Следует учитывать, что диспластические изменения цервикального эпителия на фоне инфекции ВПЧ происходят без выраженных клинических симптомов и достаточно медленно. Поэтому необходимо своевременно выявлять носительство онкогенных типов ВПЧ и начинать лечение женщин до развития предраковых изменений шейки матки и инвазивного РШМ. Докладчик отметил, что, согласно результатам интернет-опроса российских женщин, более половины из них никогда не сдавали анализ на инфекцию ВПЧ. При этом 90% женщин готовы участвовать в диагностическом процессе и вкладывать собственные средства в анализы и тесты, которые не покрываются системой ОМС. Эти данные демонстрируют готовность женщин участвовать в программах скрининга с целью профилактики и лечения предраковых состояний шейки матки.

На современном этапе развитие новых технологий диагностики предраковых состояний шейки матки может значительно повысить эффективность программ скрининга и оказать экономический эффект. Сегодня в диагностическую практику постепенно входят не только такие методы, как компьютеризированная кольпоскопия, цитологические и гистологические методы, но также молекулярные тесты на наличие ВПЧ.

² Отчет о результатах онлайн-опроса пользователей сети Интернет. Выполнено компанией «Винтувин» по заказу ООО «Алцея», 2024.

³ Crosbie E.J., Einstein M.H., Franceschi S., Kitchener H.C. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2013; 382 (9895): 889–899.

⁴ Bosch F.X., Lorincz A., Muñoz N., et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J. Clin. Pathol.* 2002; 55 (4): 244–265.

Научно-практическая конференция «Миссия возможна: фокус на профилактику и раннее выявление рака шейки матки»

Важным условием эффективной профилактики предраковых изменений шейки матки и РШМ является проведение образовательных кампаний и информационных программ среди населения. Кроме того, успешная коммуникация между врачом и пациенткой способствует повышению осведомленности о заболевании и его раннему выявлению. Немаловажное значение имеет и уровень образования врачей. Обширные знания о путях передачи ВПЧ, особенностях процессов канцерогенеза,

трансформации CIN в РШМ позволят врачу осуществлять коммуникацию и ведение пациенток на высоком профессиональном уровне. Широкое информирование населения о необходимости реализации программ скрининга и лечения предраковых состояний шейки матки существенно снизит бремя заболевания.

Профессор И.И. Баранов подчеркнул необходимость коллаборации и партнерства между государством, общественными организациями и медицинским сообществом для

решения проблемы РШМ. Их плодотворное сотрудничество будет способствовать разработке политик и программ, в полной мере отражающих потребности и интересы женщин в борьбе против РШМ. Следует учитывать, что предраковые заболевания шейки матки представляют многомерную проблему, а РШМ является потенциально предотвратимым заболеванием. Увеличение затрат на диагностику предраковых состояний шейки матки спасет жизни многих тысяч женщин и приведет к экономической выгоде.

Диагностика предраковых заболеваний шейки матки с точки зрения клинических рекомендаций и текущей нормативной базы. Чего не хватает для контроля заболеваемости раком шейки матки

О подходе к диагностике предраковых заболеваний шейки матки с точки зрения клинических рекомендаций и текущей нормативной базы рассказала д.м.н., профессор, руководитель отделения эстетической гинекологии и реабилитации Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Инна Анатольевна АПОЛИХИНА. Она отметила, что в России наблюдается высокий уровень заболеваемости РШМ. Наиболее неблагоприятная ситуация складывается в Иркутской и Магаданской областях, Бурятии, Забайкальском крае. Средний показатель заболеваемости РШМ в нашей стране составляет 15,7 случая на 100 тыс. женщин. Всего в России с 2007 по 2018 г. РШМ диагностирован у 187 013 женщин. В 2020 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) была

поставлена цель для всех стран мира – снижение заболеваемости РШМ до уровня менее четырех случаев на 100 тыс. женщин⁵.

Докладчик процитировала слова главного внештатного специалиста-онколога Минздрава России, генерального директора Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России, академика РАН А.Д. Каприна, который в своем интервью корреспонденту «Комсомольской правды» 3 декабря 2023 г. отметил, что за последние десять лет смертность от рака неуклонно снижается, но показатели заболеваемости и смертности от РШМ демонстрируют тенденцию к увеличению. Более того, по заболеваемости РШМ Россия лидирует: 20 случаев на 100 тыс. населения, тогда как в Германии, Великобритании – 11 случаев на 100 тыс. населения, еще меньше в Канаде, США. В основном это связано с тем, что в указанных странах вакцинация от ВПЧ стала обязательной, а в нашей стране – нет.

Согласно рекомендациям ВОЗ (2021), профилактика РШМ подразделяется на первичную, вто-



Профессор, д.м.н.
И.А. Аполихина

ричную и третичную. Первичная профилактика направлена на предупреждение возникновения заболевания. К мерам первичной профилактики относят в первую очередь вакцинацию девочек в возрасте 9–14 лет. Среди девочек и мальчиков распространяется информация о здоровье, предупреждение об опасности табакокурения, проводится сексуальное воспитание с учетом возраста и культуры, пропагандируется применение барьерных методов контрацепции (презервативов) сексуально активным подросткам, а также позиционируется мужское обрезание.

Цель вторичной профилактики РШМ – раннее выявление и ле-

⁵ Muntyanu A., Nechaev V., Pastukhova E., et al. Risk factors and communities disproportionately affected by cervical cancer in the Russian Federation: a national population-based study. *Lancet Reg. Health Eur.* 2022; 20: 100454.

Научно-практическая конференция «Миссия возможна: фокус на профилактику и раннее выявление рака шейки матки»

чение предраковых заболеваний шейки матки у женщин старше 30 лет. Применяется скрининг с использованием цитологического метода, кольпоскопии, а также экспресс-тестирование на ВПЧ высокого онкогенного риска в местах оказания медицинской помощи. По мнению экспертов ВОЗ, проводить скрининг и назначать лечение женщинам с выявленными изменениями шейки матки необходимо в один визит.

Третичная профилактика предусматривает лечение инвазивного рака в любом возрасте и паллиативную терапию, лучевую терапию, химиотерапию в целях предупреждения рецидивирования или метастазирования рака.

Как отметила профессор И.А. Аполихина, под элиминацией РШМ ВОЗ подразумевает снижение заболеваемости до уровня редкой болезни. Эта цель будет достигнута странами, которые начали вакцинацию девочек 15 лет назад, в 2006–2008 гг. В России заболеваемость РШМ увеличивается, и прогнозируется ее дальнейший рост. Вакцинация против ВПЧ и скрининг изменят направление тренда от роста к снижению и сохранят несколько сотен тысяч жизней.

Прошедшее столетие и начало XXI в. ознаменовались эволюционными изменениями подходов к скринингу РШМ, начавшихся с обнаружения в 1920 г. Георгиосом Папаниколау аномальных клеток шейки матки на мазках с помощью микроскопического исследования. В 1980 г. Г. цур Хаузен установил связь между РШМ и ВПЧ, в 1999 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило тестирование на ВПЧ. В 2004 г. вышли

рекомендации по проведению тестирования для женщин старше 30 лет, а в 2006 г. FDA одобрило вакцину против ВПЧ. Наконец, в 2020 г. были выпущены рекомендации по вариантам первичного скрининга на ВПЧ в дополнение к цитологическим исследованиям⁶. Различают централизованный государственный скрининг, осуществляемый по утвержденной программе, и оппортунистический, предполагающий проведение исследований по выявлению заболеваний по желанию пациента или по выбору врача при обращении пациента за медицинской помощью. При оппортунистическом скрининге РШМ высока вероятность пропустить предраковое состояние из-за отсутствия четкого регламента проведения обследований, динамичного наблюдения за пациентами. На каком-то этапе женщина может не получить информацию о факторах риска РШМ, необходимой терапии, не проходит кольпоскопическое исследование при положительном ПАП-тесте (тест Папаниколау) или выявлении ВПЧ высокого онкогенного риска, медицинские работники не берут мазок для скрининговых исследований. Кроме того, при проведении цитологического скрининга дисплазии и РШМ не исключены погрешности, в том числе ложноотрицательные и ложноположительные результаты. По данным зарубежных авторов, каждый третий случай РШМ в предыдущем может иметь нормальный результат ПАП-теста. Показана низкая чувствительность ПАП-теста, при котором ложноотрицательный результат имеет место почти в половине случаев у женщин с тяжелыми поражениями шейки матки⁷.

Не случайно одним из способов повышения эффективности скрининга дисплазии и РШМ считается сочетание цитологического исследования с различными вариантами ВПЧ-теста. Для уточнения результатов скрининга и выявления женщин, которым необходимы дальнейшие диагностические процедуры, используется иммуноцитохимический метод, или тест двойного окрашивания p16, Ki-67. Его применяют для уточнения результатов исследования (ASCUS, поражение плоского эпителия низкой степени (low-grade squamous intraepithelial lesions – LSIL) и отсутствие интраэпителиальных поражений шейки матки (negative for intraepithelial lesion or malignancy – NILM) при ВПЧ). Иммуноцитохимический тест может быть использован как для жидкостной цитологии, так и для традиционных мазков.

В новых рекомендациях ВОЗ по скринингу и лечению РШМ в качестве первого тестирования указано выявление ДНК ВПЧ. ВПЧ-тест в 2,5 раза чувствительнее и в шесть раз дешевле цитологии. У данного теста выше пропускная способность по сравнению с другими методами диагностики. Накопленные данные свидетельствуют о том, что РШМ обнаруживается у каждой четвертой женщины, у которой последнее цитологическое исследование было нормальным. Запущенный рак выявляют у 83% женщин, не проходивших скрининг. Если у женщины есть изменения в результатах цитологии, но тест на ВПЧ отрицательный, рак не развивается в течение пяти лет⁸. Докладчик прокомментировала основные аспекты отечественных клинических рекомендаций по предраку и РШМ:

⁶ Swid M.A., Monaco S.E. Should screening for cervical cancer go to primary human papillomavirus testing and eliminate cytology? *Mod. Pathol.* 2022; 35 (7): 858–864.

⁷ Jeronimo J., Castle P.E., Temin S., et al. Secondary prevention of cervical cancer: ASCO resource-stratified clinical practice guideline. *J. Glob. Oncol.* 2016; 3 (5): 635–657.

⁸ Andrae B., Kemetli L., Sparén P., et al. Screening-preventable cervical cancer risks: evidence from a nationwide audit in Sweden. *J. Natl. Cancer Inst.* 2008; 100 (9): 622–629.



Научно-практическая конференция «Миссия возможна: фокус на профилактику и раннее выявление рака шейки матки»

- генотипирование ВПЧ, а не вирусная нагрузка является ключевым фактором при оценке риска воздействия ВПЧ;
- самая высокая вероятность развития РШМ связана с ПВЧ 16-го и 18-го типов. Именно их в первую очередь надо типировать;
- для повышения чувствительности/специфичности скрининга целесообразно определять p16/Ki67 в качестве метода сортировки;
- с помощью иммуноцитохимического исследования с меткой p16/Ki67 предраковые поражения будут выявлены уже при первом посещении пациентки;
- двойная метка исключает повторное исследование по сравнению с ПАП-тестом, имеющим низкую воспроизводимость повторных ПАП-мазков, взятых в течение полутора месяцев после первичных.

Среди современных тенденций в диагностике ВПЧ необходимо особо отметить новые методы самостоятельного забора влагалищного отделяемого для исследования с помощью устройства «Квинтип» (Qvintip). Это способ, с помощью которого самостоятельно проводится скрининг на наличие ВПЧ в удобной домашней обстановке, чтобы затем отправить полученный материал в лабораторию для анализа. Данный метод позволяет привлечь к скринингу РШМ женщин, которые не имеют возможности или не хотят посещать медицинские учреждения.

По данным профессора И.А. Аполихиной, 69% женщин Липецкой области предпочитают самозабор материала для ВПЧ-теста, 55% сообщают о менее выраженных болезненных ощущениях при взятии пробы, а 90% указывают на простоту и удобство метода скрининга⁹.

В мире продолжают разрабатываться и внедряться в повседневную практику современные устройства для самозабора материала для выявления ВПЧ. Совершенствуются также методы кольпоскопического исследования. В частности, появляются портативные приборы для кольпоскопии, позволяющие не только максимально точно изучить нарушения в шейке матки, но и вывести изображение на большой экран, записать изображение. Это способствует вовлечению женщины в процесс диагностики и лечения. Наличие у мобильного кольпоскопа специальной опции для визуальной оценки помогает врачу сориентироваться в сложной ситуации при определении характера патологического процесса на шейке матки.

Еще одним инновационным методом визуализации шейки матки и ранней прижизненной диагностики является применение оптико-электронных систем. Так, TruScreen представляет собой портативный сканер, предназначенный для выявления раковых и предраковых процессов в шейке матки, в том числе на самых ранних стадиях. Отличается высокой чувствительностью и специфичностью. Прибор позволяет четко дифференцировать неоплазию от воспаления, при этом обследуется весь экзоцервикс и часть нижнего эндоцервикса, в отличие от цитологии при обследовании захватываются базальный слой и строма. Это комфортная безболезненная процедура.

На XXI Всемирном конгрессе Международной федерации гинекологии и акушерства (The International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) особое внимание было уделено профилактике РШМ. Основной стратегией профилак-

тики РШМ названа вакцинация от ВПЧ. Рекомендована девятивалентная вакцина с введением второй дозы в возрасте от девяти до 14 лет и третьей дозы в возрасте от 15 до 26 лет. При этом целесообразно применение однократной дозы вакцины от ВПЧ с целью увеличения охвата вакцинированного населения и снижения финансовых затрат здравоохранения. Тест на ВПЧ следует проводить не чаще одного раза в пять лет. Выполнять цитологическое исследование надо лишь в тех местах, где ВПЧ-тест недоступен. Скрининг на РШМ не рекомендован женщинам, не достигшим 25-летнего возраста. Пациенткам старше 25 лет при наличии двух из трех признаков (ВПЧ 16-го и 18-го типов или внутриэпителиальное поражение плоского эпителия высокой степени (high grade squamous intraepithelial lesions – HSIL)) рекомендована незамедлительная петлевая эксцизия, кольпоскопическое исследование не требуется. Эксперты FIGO отмечают, что мультифокальная биопсия повышает шансы выявления CIN II и выше по сравнению с одиночной биопсией. При низком риске, нормальной кольпоскопической картине и отсутствии метаплазии биопсия нецелесообразна. Завершая выступление, профессор И.А. Аполихина еще раз подчеркнула, что сегодня радикально меняется парадигма профилактики РШМ. Будущее скрининга РШМ за молекулярными технологиями. Альтернативные подходы к отбору проб, такие как самозабор или оценка менструальной крови, заменят стандартные подходы, в том числе цитологические методы. Перспективным направлением ранней диагностики дисплазии и РШМ считается внедрение методов кольпоскопии с использованием искусственного интеллекта.

⁹ Аполихина И.А., Баширова Л.К., Гасанова Г.Ф. Факторы, влияющие на участие женщин в программах скрининга рака шейки матки. Акушерство и гинекология. 2019; 5: 112–118.

Научно-практическая конференция «Миссия возможна: фокус на профилактику и раннее выявление рака шейки матки»



Профессор, д.м.н.
Н.В. Зароченцева

Современные подходы к лечению интраэпителиальной неоплазии с точки зрения практики

С заключительным докладом выступила профессор РАН, д.м.н., заместитель директора по науке Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии им. акад. В.И. Краснопольского Нина Викторовна ЗАРОЧЕНЦЕВА. Она отметила, что поиск оптимальных подходов к профилактике и лечению неопластических изменений и РШМ – глобальная проблема, которую пытается решить весь мир. Несмотря на достигнутые успехи в этой области, внедрение современных методов первичной профилактики, вакцинации, скрининга РШМ, именно на врача-гинеколога ложится основная задача по выявлению и назначению адекватной терапии предраковых поражений шейки матки. В национальных клинических рекомендациях определены стандарты ведения пациенток с поражениями и изменениями шейки матки¹⁰. У молодых и/или планирующих беременность пациенток с LSIL в биоптате (признаки ВПЧ-инфекции, койлоцитоз, CIN I) предпочтительны выжидательная тактика в течение 18–24 месяцев, цитологический контроль один раз в шесть месяцев и ВПЧ-тестирование один раз в год. При сохра-

нении повреждений, соответствующих CIN I, свыше 18–24 месяцев пациенткам показано проведение деструктивного или эксцизионного лечения в зависимости от типа зоны трансформации.

Молодым женщинам в возрасте до 25 лет при наличии CIN II в биоптате рекомендовано иммуногистохимическое исследование. При p16-негативном результате допустимо динамическое наблюдение с использованием цитологического контроля, ВПЧ-тестирования и кольпоскопии один раз в шесть месяцев в течение двух лет. В возрасте старше 40 лет у женщин с CIN I в биоптате эктоцервикса рекомендуется проведение петлевой эксцизии зоны трансформации из-за рисков синхронных тяжелых повреждений, скрытых в канале, вследствие длительной персистенции ВПЧ высокого канцерогенного риска.

Всем пациенткам с тяжелым поражением (HSIL или CIN II, CIN III) показана петлевая эксцизия или конизация в зависимости от зоны трансформации с последующим выскабливанием цервикального канала с целью исключения злокачественного процесса.

Петлевые методики, такие как широкая петлевая эксцизия, конизация, холодная ножевая эксцизия, в первую очередь направлены на адекватное удаление всей зоны трансформации. В современных рекомендациях по применению эксцизионных методик предусмотрено удаление патологического очага одновременно, при этом патологический очаг должен быть удален в пределах здоровых тканей. В протоколе гистологического исследования должно быть указано состояние краев удаленного участка ткани.

Учитывая достаточно частое поражение крипт, которые находятся

на протяжении всего цервикального канала, следует помнить, что они бывают вовлеченными в патологический процесс. Поэтому при поражениях эктоцервикса необходимо удалять ткань на глубину 6 мм.

При неопластических поражениях и РШМ используют методы адьювантной и неoadьювантной терапии. Адьювантная терапия проводится в дополнение к первичной или начальной терапии для повышения ее эффективности. В свою очередь неoadьювантная терапия осуществляется до хирургического вмешательства и позволяет уменьшить объем резекции.

Лечение иммуномодуляторами продуктивного компонента ВПЧ-инфекции, инициирующей и поддерживающей прогрессию CIN до инвазивного рака, патогенетически оправдано лишь как дополнение к эксцизии. Его эффективность оценивается на основании показателей иммунологического статуса, местного иммунитета и изменения вирусной нагрузки. В исследованиях показан ряд положительных результатов в отношении препаратов на основе дииндолилметана (Цервикон®-ДИМ), интерферонов и ряда других препаратов.

Препарат Цервикон®-ДИМ содержит дииндолилметан – средство, стимулирующее апоптоз инфицированных ВПЧ и трансформированных клеток. В России Цервикон®-ДИМ зарегистрирован в 2018 г. и является единственным препаратом, который может применяться у пациенток с CIN.

В основе механизма действия дииндолилметана лежит восстановление собственной противоопухолевой защиты, которое ведет к элиминации инфицированных ВПЧ и поврежденных эпителиальных клеток. Действие дииндолил-

¹⁰ Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки. Клинические рекомендации Минздрава России. М., 2020.



Научно-практическая конференция «Миссия возможна: фокус на профилактику и раннее выявление рака шейки матки»

метана направлено на блокировку выработки онкогенных белков ВПЧ Е6 и Е7. Таким образом, дииндолилметан восстанавливает рецепторный состав клетки и «делает ее видимой» для клеток иммунной системы, ускоряет элиминацию инфицированных ВПЧ и трансформированных клеток¹¹. Дииндолилметан воздействует на апоптоз, воспаление, окислительный стресс, регуляцию метаболитов эстрогенов, ангиогенез, метастазирование и подавляет опухолевые стволовые клетки.

При лечении дисплазии шейки матки препарат Цервикон®-ДИМ применяют интравагинально по 100 г два раза в сутки. Длительность курса лечения составляет 3–6 месяцев. Продолжительность лечения определяется динамикой клинико-лабораторных показателей.

Результаты исследований подтверждают высокую эффективность препарата Цервикон®-ДИМ при поражении плоского эпителия низкой степени (LSIL). В клиническом исследовании применение препарата Цервикон®-ДИМ у пациенток ассоциировалось с повышением эффективности элиминации ВПЧ и достижением значительного регресса CIN¹².

В отечественном плацебо-контролируемом исследовании доказана эффективность препарата Цервикон®-ДИМ в лечении дисплазии шейки матки у 87,3% пациенток. Данные гистологического исследования подтвердили регрессию дисплазии CIN I–II на фоне применения суппозитория Цервикон®-ДИМ два раза в день в течение трех месяцев. Эрадикация ВПЧ зафиксирована в 70% случаев¹³.

Тактика ведения пациенток с дисплазией легкой степени предусматривает активное наблюдение. Ис-

пользование абляции и эксцизии рекомендовано при неудовлетворительных результатах кольпоскопии. Как отметила профессор Н.В. Зароченцева, стратегия ведения больных с CIN I должна быть дополнена назначением дииндолилметана, способствующего регрессу дисплазии и элиминации ВПЧ. В то же время при необходимости проведения эксцизионных методов лечения использование препарата дииндолилметана будет способствовать снижению вирусной нагрузки.

Далее докладчик представила клинические примеры ведения пациенток с поражениями шейки матки различной степени выраженности.

Клинический случай 1. Пациентка, 25 лет. ВПЧ 16-го типа, персистенция в течение четырех лет. Наблюдалась с верифицированным диагнозом LSIL в течение двух лет, получала терапию противовирусными препаратами. Неоднократно возникали эпизоды бактериального вагиноза. Через два года наблюдения у пациентки при цитологическом исследовании в эндоцервиксе обнаружены признаки HSIL. По данным биопсии – HSIL/CIN III. Проведена конизация шейки матки. Исследование фрагмента шейки матки показало HSIL/CIN II–III с распространением в крипты эндоцервикса. Имели место очаги тяжелой дисплазии.

Необходимо отметить, что в данном клиническом случае яркой кольпоскопической картины, свидетельствовавшей о тяжелом поражении, не наблюдалось. Таким образом, при длительной персистенции ВПЧ 16-го типа на фоне поражения в канале недостаточно только цитологического контроля, необходимо проведение биопсии, подтверждающей диагноз.

Кроме того, важным условием ведения пациенток является наблюдение после применения эксцизионных методов лечения.

После проведения эксцизии и конизации могут развиваться рецидивы CIN и остаточные заболевания. При рецидиве CIN заболевание возвращается через 3–5 лет после лечения. До этого признаки заболевания, по данным цитологии, ВПЧ-теста и кольпоскопии, отсутствуют на протяжении двух лет. Остаточные CIN определяют при наличии признаков заболевания, ВПЧ после проведения эксцизии и конизации в течение двух лет.

Клинический случай 2. Пациентка, 29 лет. Проведена конизация шейки матки по поводу HSIL/CIN III. Спустя шесть месяцев выполнено обследование: HSIL, ВПЧ высокого канцерогенного риска 16-го и 44-го типов, при кольпоскопии обнаружено два изолированных участка, которые свидетельствуют о наличии остаточных поражений CIN. Потребовалось проведение повторной конизации шейки матки по поводу остаточных поражений CIN III.

Клинический случай 3. Пациентка, 33 года. Женщина с длительной персистенцией ВПЧ наблюдалась по поводу CIN I. При детальном обследовании и взятии биопсии установлен диагноз CIN II–III. Проведена конизация шейки матки. Однако спустя три месяца пациентка осталась ВПЧ-позитивной. При проведении онкоцитологии обнаружена CIN II. Установлен диагноз: остаточные поражения после конизации шейки матки по поводу CIN III. Пациентке показана повторная конизация шейки матки.

Основными причинами рецидива CIN могут быть неполное удале-

¹¹ Киселев В.И., Киселев О.И., Северин Е.С. Исследование специфической активности индол-3-карбинола в отношении клеток, инфицированных вирусом папилломы человека. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2003; 4: 28–32.

¹² Ashrafiyan L., Sukhikh G., Kiselev V., et al. Double-blind randomized placebo-controlled multicenter clinical trial (phase IIa) on diindolylmethane's efficacy and safety in the treatment of CIN: implications for cervical cancer prevention. EPMA J. 2015; 6: 25.

¹³ Сухих Г.Т., Ашрафян Л.А., Киселев В.И. и др. Исследование эффективности и безопасности препарата на основе дииндолилметана у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN I–II). Акушерство и гинекология. 2018; 9: 91–98.

Научно-практическая конференция «Миссия возможна: фокус на профилактику и раннее выявление рака шейки матки»

ние очага поражения, персистирующая ВПЧ-инфекция в окружающих тканях, реактивация скрытой инфекции ВПЧ, вновь приобретенная ВПЧ после лечения. На развитие рецидива после лечения влияют такие факторы, как возраст, особенности поражения шейки матки, история лечения, тип зоны трансформации, размер иссеченного конуса, квалификация специалиста, проводившего лечение.

К известным маркерам неудачи лечения пациенток с CIN и риска развития рецидива относят положительный ВПЧ-тест и положительный край резекции после эксцизии и конизации.

В соответствии с европейскими стандартами качества лечения CIN, женщины старше 50 лет с неполной эксцизией CIN по эндоцервикальному краю находятся в группе высокого риска по продолжению заболевания. Такие пациентки должны проходить тщательный цитологический контроль, при необходимости – повторное эксцизионное лечение¹⁴.

По словам профессора Н.В. Зароченцевой, к основным методам снижения частоты рецидивов после лечения CIN можно отнести адекватное удаление всей зоны трансформации в пределах здоровых тканей с четкой оценкой края резекции, применение комбинированного лечения с использованием дииндолилметана для уменьшения количества реплицирующегося ВПЧ и элиминации поврежденных клеток. Показателем эффективности терапии служит снижение вирусной нагрузки в зоне трансформации до эксцизионных манипуляций на шейке матки и частоты рецидивов после лечения. Важна таргетная терапия с использованием фармакологических и природных соединений,

деметилирующих ДНК и являющихся онкопротекторами.

Докладчик привела пример из клинической практики, демонстрирующий эффективность применения дииндолилметана в лечении дисплазии.

Клинический случай 4. Пациентка, 28 лет. По данным цитологического исследования, HSIL/CIN II, ВПЧ 16-го типа на протяжении четырех лет. Биопсия шейки матки подтвердила наличие HSIL/CIN II. Назначено эксцизионное лечение. На этапе предэксцизионной подготовки пациентка применяла дииндолилметан (Цервикон®-ДИМ) по одному суппозиторию во влагалище два раза в день в течение двух месяцев. Через месяц использования препарата Цервикон®-ДИМ при проведении кольпоскопии отмечалось уменьшение очага поражения, а также вирусной нагрузки. Цервикон®-ДИМ продемонстрировал выраженные вирус-элиминирующий и противорецидивный эффекты.

Механизм действия препарата Цервикон®-ДИМ отличается от такового противовирусных препаратов и иммуномодуляторов. Это единственный лекарственный препарат, непосредственно воздействующий на патогенез CIN. Его отличают высокая местная биодоступность и подтвержденная гистологически эффективность в регрессии дисплазии. Цервикон®-ДИМ показан при ведении пациенток с CIN I при наблюдательной тактике, а также в качестве предэксцизионной подготовки для повышения эффективности лечения.

В исследовании показана эффективность применения препарата Цервикон®-ДИМ после эксцизии у пациенток, которые остались ВПЧ-позитивными. Цервикон®-ДИМ значительно снижал вирусную на-

грузку, что позволило избежать развития рецидива CIN¹⁵.

Сегодня большой интерес вызывают вопросы вакцинации от ВПЧ после использования эксцизионных методов терапии у женщин в возрасте до 45 лет. Вакцинация направлена на предотвращение повторного инфицирования ВПЧ и развитие CIN. Анализ данных исследований показал, что риск рецидива CIN II после вакцинации от ВПЧ после эксцизии снижается на 81,2%¹⁶.

В современных отечественных клинических рекомендациях по лечению CIN (2020) отражены стратегии скрининга РШМ. Женщинам в возрасте 21–29 лет в качестве скринингового метода рекомендовано проведение цитологии/жидкостной цитологии один раз в три года. У женщин в возрасте старше 30 лет предпочтительным вариантом скрининга признано ко-тестирование: цитология/жидкостная цитология и ВПЧ-тестирование. Допустимым вариантом считается проведение ВПЧ-тестирования на первом этапе скрининга¹⁰.

Подводя итог, профессор Н.В. Зароченцева подчеркнула, что стратегия по ликвидации РШМ включает контрольные цели: вакцинацию против ВПЧ 90% девочек-подростков, скрининг на ВПЧ 70% женщин в возрасте 35 и 45 лет, доступность лечения от предракового заболевания или инвазивного РШМ 90% пациенткам. Основная цель стратегии – снизить смертность от РШМ. Внедрение подходов к профилактике, раннему выявлению и лечению предраковых изменений шейки матки с использованием вакцинации против ВПЧ, современных методов скрининга и лечения позволит снизить заболеваемость и смертность от РШМ, повысить качество и продолжительность жизни женщин в нашей стране. ❀

¹⁴ Cervical screening: programme and colposcopy management. Guidelines for commissioners, screening providers and programme managers for NHS cervical screening. 3rd ed. 2016.

¹⁵ Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К. Возможности применения препарата Цервикон®-ДИМ у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями. Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции. 2022; 3: 40–46.

¹⁶ Ghelardi A., Parazzini F., Martella F., et al. SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2. Gynecol. Oncol. 2018; 151 (2): 229–234.