

Поражения шейки матки, ассоциированные с вирусом папилломы человека. Тактика лечения

Вирус папилломы человека (ВПЧ) – общее название группы вирусов, широко распространенных в мире. Лечение заболеваний шейки матки, ассоциированных с ВПЧ, представляет одну из наиболее актуальных проблем современной гинекологии. В рамках маркетинговой сессии, организованной при поддержке компании «Ацино», прозвучал доклад ведущего эксперта в области гинекологии, д.м.н., профессора кафедры акушерства и гинекологии Казанской государственной медицинской академии, заслуженного деятеля науки Республики Татарстан, заведующей отделением гинекологии клинической больницы № 2 Ларисы Ивановны МАЛЬЦЕВОЙ. Она рассказала о тактике лечения поражений шейки матки, вызванных ВПЧ.

Инфицирование вирусом папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска запускает механизм трансформации клеток слизистой оболочки и приводит к развитию рака шейки матки (РШМ). Ежегодно в мире диагностируется около 570 000 новых случаев этого злокачественного новообразования. Рост заболеваемости за последние десять лет составил 7,8%, смертности – 13,1%. Примерно в 60% случаев РШМ выявляется у женщин старше 45 лет и в 20% – у женщин старше 65 лет.

Последние годы наблюдается тенденция к росту частоты выявления РШМ в молодой популяции (шесть-семь новых случаев) и пожилой популяции – 17 случаев на 100 тыс. женщин¹. Пик заболеваемости цервикальным раком приходится на возраст 40–49 лет. Не случайно основной целью гло-

бальной стратегии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на период 2020–2030 гг. по ликвидации РШМ стало снижение уровня смертности от данного заболевания. В перспективе порог заболеваемости должен составлять четыре случая рака шейки матки на 100 тыс. женщин в год. Перед мировым здравоохранением поставлены задачи, которые необходимо выполнить к 2030 г.²:

- 90% девочек должны быть вакцинированы против ВПЧ к 15 годам;
- 70% женщин должны проходить скрининг с помощью высокопроизводительного теста к 35 годам, а затем к 45 годам;
- 90% женщин с заболеванием шейки матки (предраком и инвазивным раком) должны получать соответствующее лечение.

Эксперты ВОЗ рекомендуют комплексный подход к профилактике РШМ и борьбе с ним. При этом алгоритм действий предусматривает наблюдение за здоровьем женщины на протяжении всей жизни. Так, в целях первичной профилактики РШМ предусмотрено не только проведение вакцинации против ВПЧ, но и информирование детей 9–14 лет о пользе здорового образа жизни, половое воспитание с учетом возраста и культуры, пропаганда использования презервативов. В свою очередь вторичная профилактика – скрининг РШМ у женщин старше 30 лет позволяет выявлять предраковые поражения на стадии, на которой они легко поддаются лечению.

На сегодняшний день известно около 200 типов ВПЧ, из которых не менее 25 признаны канцерогенными. Из 14 типов ВПЧ с наи-

¹ WHO Human papillomavirus and cervical cancer // www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/en/

² Всемирная организация здравоохранения. Глобальная стратегия ускорения ликвидации рака шейки матки как проблемы общественного здравоохранения // www.who.int/publications/i/item/9789240014107.

более высоким онкогенным риском ассоциируются вирусы 16-го, 18-го и 45-го типов.

Течение ВПЧ-инфекции зависит от состояния иммунной системы и может быть транзиторным, латентным и персистирующим. Около 90% случаев инфицирования ВПЧ остаются незамеченными в течение двух лет, и лишь у 10% женщин отмечается персистенция инфекции. Для персистирующей ВПЧ-инфекции характерно выявление типоспецифической ДНК ВПЧ при повторном взятии образца через 6–12 месяцев. Риск развития предракового поражения шейки матки повышен именно у женщин с персистирующим ВПЧ.

У женщин в возрасте 30–35 лет опасность персистенции ВПЧ увеличивается в десять раз по сравнению с женщинами более молодого возраста. Наиболее высокий риск персистенции ВПЧ и цервикальной интраэпителиальной неоплазии (cervical intraepithelial neoplasia – CIN) наблюдается у женщин в возрасте старше 50 лет, имеющих сексуальные отношения с молодыми мужчинами³.

Наибольшую опасность в отношении риска развития РШМ представляют 16-й, 18-й, 45-й генотипы ВПЧ. Важно, что количество вируса отражает активность процесса. Персистенция ВПЧ 16-го, 18-го и 45-го типов в совокупности является причиной развития плоскоклеточного рака в 75% случаев и аденокарциномы в 94% случаев. Причем 18-й и 45-й типы чаще ассоциируются с аденокарциномой.

Транзиторная (эписомальная) форма ВПЧ нередко встречается у молодых женщин. Различают транзиторную форму со стой-

ким отрицательным ответом – вирус исчезает через 12 месяцев и нестойким отрицательным ответом – через 12 месяцев вирус сохраняется в отсутствие поражения шейки матки.

Латентная форма носительства ВПЧ характеризуется персистенцией в течение двух и более лет без изменений шейки матки. Эта форма опасна непрогнозируемым риском трансформации в дисплазию шейки матки. Интегративная форма существования ВПЧ – интеграция клеточной ДНК, сопровождающаяся тяжелым поражением шейки матки.

Транзиторная форма с нестойким отрицательным ответом относится к малым формам поражения шейки. При ВПЧ-инфекции они отличаются длительной персистенцией при нормальных цитологических результатах. Малые формы поражения шейки матки могут реализоваться в появлении атипичных клеток – дисплазии низкой LSIL (low grade SIL) и высокой HSIL степени (high grade SIL) к концу второго года наблюдения.

У многих молодых женщин возможна самоэлиминация ВПЧ в течение двух лет. Тем не менее в 10% случаев за тот же период может наблюдаться прогрессирование до диспластических изменений цервикального эпителия второй степени (CIN II) и более. Обнаружение ВПЧ в отсутствие клинических или субклинических проявлений инфекции ассоциируется с 250-кратным увеличением риска развития РШМ⁴. В связи с этим необходимо своевременно выявлять носительство онкогенных типов ВПЧ и начинать лечение до развития предраковых поражений шейки матки.

К факторам риска персистенции ВПЧ относят:

- ✓ тип и онкогенность вируса;
- ✓ раннее начало половой жизни;
- ✓ наличие более пяти партнеров;
- ✓ паритет (количество рожденных детей) и юный возраст при рождении первого ребенка;
- ✓ наличие других инфекций, передаваемых половым путем, бактериальный вагиноз, хронические воспалительные заболевания;
- ✓ игнорирование барьерной контрацепции;
- ✓ курение;
- ✓ альтернативные виды секса;
- ✓ частые внутриматочные вмешательства;
- ✓ вторичный иммунодефицит.

Может ли CIN, ассоциированная с ВПЧ, регрессировать самостоятельно? Установлено, что дисплазия слабо выраженной степени (CIN I) регрессирует в 57% случаев, в 32% – персистирует, но инвазивный рак развивается в 1% случаев. При CIN II регрессия наблюдается в 43% случаев, персистенция – в 35%. В 22% случаев патологический процесс прогрессирует, причем инвазивный рак формируется у 5% женщин. Даже у женщин с CIN III, которая считается абсолютным предраковым состоянием, в 32% случаев возможна регрессия. HSIL – CIN II и CIN III развивается, как правило, в течение трех лет с момента инфицирования у 27% женщин⁵.

В исследованиях последних лет показано, что ВПЧ способствует активации воспалительного процесса в шейке матки. Развитию рака, вызванного ВПЧ, предшествует длительное хроническое воспаление шейки матки, которое во многих случаях возникает при участии других инфекционных агентов, передаваемых поло-

³ Dillner J., Arbyn M., Unger E., Dillner L. Monitoring of human papillomavirus vaccination // Clin. Exp. Immunol. 2011. Vol. 163. № 1. P. 17–25.

⁴ Muñoz N., Bosch F.X., Castellsagué X. et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective // Int. J. Cancer. 2004. Vol. 111. № 2. P. 278–285.

⁵ Сухих Г.Т., Прилепская В.Н., Паавонен И. Профилактика рака шейки матки. Руководство для врачей. 3-е изд., перераб. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2012.

вым путем. При этом воспаление зависит от типа ВПЧ, имеется риск прогрессирования. При персистенции и трансформации ВПЧ происходит активация воспалительных путей, включая путь «циклооксигеназа – простагландин», в неопластических эпителиальных клетках, что способствует развитию иммунных клеток, инфильтрации, воспалению и прогрессированию опухоли. Продукция белков ВПЧ E5, E6, E7 способна повышать экспрессию циклооксигеназы и простагландина E2. Вероятно, это основная причина воспаления, вызванного ВПЧ. Кроме того, повреждение ДНК приводит к воспалению, вследствие гибели клетки из-за некроза воспаление усиливается. Накопление микроРНК, которые участвуют в процессах воспаления и старения, сопровождается увеличением уровня провоспалительных цитокинов. Интенсивность воспаления тесно связана со степенью поражения, а миграция макрофагов из эпителия в строму способствует продвижению диспластических клеток⁶.

Таким образом, можно выделить два ключевых момента, связанных с ВПЧ и воспалением, – исходное наличие воспалительного процесса в шейке матки и активацию воспалительного процесса на фоне дисплазии. Данные процессы взаимосвязаны: ВПЧ способствует воспалению, воспаление – прогрессированию ВПЧ. Возникает состояние, которое называется ВПЧ-ассоциированным цервицитом. ВПЧ-ассоциированный цервицит характеризуют упорное течение с низкой эффективностью стандартных методов лечения, высокая частота

дисбиотических состояний влагалища. В 30% случаев заболевание сопровождается формированием острых кондилом. При ВПЧ-ассоциированном цервиците обнаруживается сочетанная ВПЧ-инфекция из двух-трех вирусов с доминированием ВПЧ 16-го типа, а также нетяжелые атипические изменения эпителия у 19% и умеренные у 4,5% женщин⁷.

В настоящее время хорошо известно, что в развитии неопластических процессов в тканях шейки матки участвуют метаболиты эстрогенов. ВПЧ негативно влияет на обмен эстрадиола в клетках эпителия шейки матки. В норме концентрация метаболита эстрогена 2-гидроксистерона (2-ОНЕ1) превышает концентрацию 16-гидроксиэстрогена (16-ОНЕ1). При персистенции ВПЧ в цервикальном эпителии образуется аномально высокое количество 16-альфа-ОНЕ1, что усиливает клеточную пролиферацию. Накопление же 4-гидроксиэстрогена (4-ОНЕ1) на фоне ВПЧ вызывает перерождение клеток-мишеней, приводя к развитию злокачественных новообразований⁸.

В патогенезе ВПЧ-ассоциированного РШМ появилось и еще одно звено – метилирование генов противоопухолевой защиты и их «молчание». ВПЧ способствует блокированию генов противоопухолевой защиты, они перестают контролировать опухолевый рост. Блокада (метилирование) генов противоопухолевой защиты в 21 раз повышает риск прогрессирования CIN⁹.

Сегодня активно изучается новая концепция развития РШМ – по-

ражение стволовых клеток в области зоны трансформации, которое приводит к быстрому прогрессированию злокачественного процесса. ВПЧ поражает полипотентные стволовые клетки под цилиндрическим эпителием эктопии, в формирующейся зоне трансформации с ее верхней границей – переходной зоной, а также в расположенном выше канале и эндоцервикальных криптах. Поэтому при поражении ВПЧ стволовых клеток быстро формируется CIN II и III, и в течение одного года или двух лет развивается РШМ.

Для диагностики патологии шейки матки используют:

- цитологическое исследование;
- ВПЧ-тестирование;
- молекулярные маркеры;
- кольпоскопическое исследование.

Биопсия и выскабливание цервикального канала обязательны при наличии цитологических и кольпоскопических признаков атипичного эпителия.

В России рекомендовано проведение скрининга для выявления патологии шейки матки. Цитологическое исследование женщинам в возрасте 21–29 лет выполняется один раз в три года, цитологический скрининг и ВПЧ-тестирование в возрасте 30–65 лет – один раз в пять лет или только цитология – ежегодно после 40 лет.

Согласно рекомендациям Американского общества кольпоскопии и патологии шейки матки и 24 международных сообществ, женщинам с выявленным ВПЧ проводят цитологический скрининг с 21 года. Существует два подхода к наблюдению за пациентками с CIN: консервативное с цитологическим исследова-

⁶ Hemmat N., Baghi H.B. Association of human papillomavirus infection and inflammation in cervical cancer // Pathog. Dis. 2019. Vol. 77. № 5. P. fzt048.

⁷ Мальцева Л.И., Фаррахова Л.Н. Возможности терапии ВПЧ-ассоциированного хронического цервицита у женщин // Акушерство и гинекология. 2017. № 6.

⁸ Chung S.-H., Wiedmeyer K., Shai A. et al. Requirement for estrogen receptor alpha in a mouse model for human papillomavirus-associated cervical cancer // Cancer Res. 2008. Vol. 68. № 23. P. 9928–9934.

⁹ Сидорова И.С., Унанян А.Л., Киселев В.И. и др. Прогнозирование и профилактика онкотрансформации шейки матки с учетом метилирования генов-супрессоров опухолевого роста // Эффективная фармакотерапия. 2011. № 1. С. 58–60.

нием, обследованием на ВПЧ, выполнением кольпоскопии и биопсии шейки матки и проведение эксцизионных процедур или абляции переходной зоны. Как правило, консервативное наблюдение рекомендуется женщинам до 24 лет, даже при наличии CIN II¹⁰.

По мнению российских экспертов, у молодых женщин и/или планирующих беременность пациенток с морфологически подтвержденным диагнозом LSIL (признаки ВПЧ-инфекции, койлоцитоз, CIN I) также предпочтительна выжидательная тактика с динамическим наблюдением за состоянием шейки матки в течение 18–24 месяцев в виде цитологического контроля один раз в шесть месяцев и ВПЧ-тестирования один раз в 12 месяцев. Хирургическое лечение проводится в отсутствие регрессии через 18–24 месяца.

У женщин до 25 лет с диагнозом CIN II в биоптате при p16-негативном результате иммуногистохимического исследования допустимо динамическое наблюдение с использованием цитологического контроля, ВПЧ-тестирования и кольпоскопии один раз в шесть месяцев в течение двух лет.

Женщинам старше 40 лет с CIN I в биоптате эктоцервикса целесообразно проводить петлевую эксцизию зоны трансформации¹¹.

Таким образом, консервативное лечение показано:

- женщинам с малыми формами поражений ВПЧ – латентной персистирующей инфекцией, которая не исчезает через 12 месяцев персистенции;
- молодым женщинам с выявленными клетками плоского эпителия с атипией неясного значения (ASCUS), CIN I, CIN II шейки матки при p16-негативном или слабopоложительном результате;

- пациенткам с хроническим цервицитом бактериальным или ВПЧ-ассоциированным;

- после хирургического лечения CIN II и CIN III для профилактики рецидива.

На сегодняшний день наиболее эффективными в терапии ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки признаны лекарственные средства, регулирующие работу эпигенетических механизмов. К таким препаратам относят дииндолилметан (Цервикон-ДИМ), эпигаллокатехин-3-галлат (Эпигаллат), индолкарбинол (Индинол Форто). Целесообразно также добавление к диете биологически активной добавки (БАД) Промисан, содержащей индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлат.

Указанные препараты обладают уникальными свойствами. Они воздействуют на основные звенья патогенеза диспластических процессов шейки. На фоне эпигенетической терапии препаратами на основе индол-3-карбинола, дииндолилметана, а также БАД, содержащей эпигаллокатехин-3-галлат, при цервиците, ассоциированном с ВПЧ, происходят избирательный апоптоз и элиминация вирус-инфицированных клеток, тормозится образование агрессивных метаболитов эстрадиола, вследствие чего блокируется переход вирус-инфицированных клеток в злокачественные. Кроме того, блокируется синтез вирусного онкобелка E7, восстанавливается активность эндогенного интерферона и повышается чувствительность к экзогенному интерферону. Восстанавливаются функциональные возможности иммунной системы шейки матки и влагалища. Эпигенетическая терапия также способствует деметилированию генов пролиферации и противоопухолевой

защиты, блокаде стволовых опухолевых клеток.

В многочисленных исследованиях доказана прямая противомикробная и противовирусная активность эпигаллокатехин-3-галлата (активного компонента БАД Эпигаллат) в отношении широкого спектра возбудителей, таких как *Staphylococcus aureus*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma*, *Escherichia coli*, герпесвирусы, аденовирусы, энтеровирусы, вирусы гепатита и гриппа. Кроме того, в последних публикациях сказано, что эпигаллокатехин-3-галлат способствует подавлению пролиферации клеток рака шейки матки, блокированию ангиогенеза¹².

При ВПЧ-ассоциированном цервиците и CIN рекомендовано использование эпигаллокатехин-3-галлата в качестве БАД в комбинации с препаратом дииндолилметана для интравагинального введения Цервикон-ДИМ.

Лекарственный препарат Цервикон-ДИМ на основе метаболита действующего вещества индол-3-карбинола – дииндолилметана разработан для безопасной и эффективной терапии диспластических заболеваний шейки матки. Цервикон-ДИМ стимулирует апоптоз и ускоряет элиминацию инфицированных ВПЧ и трансформированных клеток, нормализует метаболизм эстрадиола в ВПЧ-инфицированных клетках, усиливает неспецифический иммунный ответ на инфекцию. Цервикон-ДИМ непосредственно воздействует на патогенез CIN и препятствует опухолевой трансформации. Дииндолилметан относится к практически нетоксичным препаратам. При интравагинальном применении Цервикон-ДИМ демонстрирует высокую местную биодоступность, при этом он практически не попадает в системный крово-

¹⁰ Moyer V.A. Screening for cervical cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement // Ann. Intern. Med. 2012. Vol. 156. № 12. P. 880–891.

¹¹ Клинические рекомендации. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки. М., 2020.

¹² Wang Y.-Q., Lu J.-L., Liang Y.R., Li Q.-S. Suppressive effects of EGCG on cervical cancer // Molecules. 2018. Vol. 23. № 9. P. 2334.

ток. Показанием для применения препарата Цервикон-ДИМ является лечение дисплазии (CIN) шейки матки независимо от результатов выявления папилломавирусной инфекции методом полимеразной цепной реакции. Использование препарата Цервикон-ДИМ оправданно и в случае субклинического течения ВПЧ-инфекции для профилактики развития CIN шейки матки.

Цервикон-ДИМ применяют интравагинально по 100 мг два раза в сутки, длительность курса – 3–6 месяцев. Продолжительность курса лечения определяется динамикой клинико-лабораторных показателей.

Эффективность препарата Цервикон-ДИМ подтверждена в клинических исследованиях. Так, в многоцентровом рандомизированном плацебоконтролируемом двойном слепом исследовании на фоне применения дииндолилметана в виде интравагинальных суппозиторов в дозе 200 мг (100 мг два раза в сутки) у пациенток с CIN I–II в течение 180 дней наблюдалась полная регрессия CIN¹³.

Назначая эпигенетическую терапию женщинам с ВПЧ-инфекцией, врач должен учитывать такой важный момент, как наличие дисбиоза влагалища или бактериального вагиноза. Установлена тесная взаимосвязь между инфекцией ВПЧ и обогащением бактериями. В частности, бактерии рода *Sneathia* ассоциируются с новообразованиями шейки матки, бактерии рода *Prevotella* – со стойкой инфекцией ВПЧ¹⁴.

Дисбиоз и бактериальный вагиноз приводят к увеличению восприимчивости к инфекции ВПЧ шейки матки, вирусной адгезии, инвазии ВПЧ в геном клетки, про-

На сегодняшний день наиболее эффективными в терапии ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки признаны лекарственные средства, регулирующие работу эпигенетических механизмов. К таким препаратам относят дииндолилметан (Цервикон-ДИМ), эпигаллокатехин-3-галлат (Эпигаллат), индолкарбинол (Индинол Форто)

грессированию CIN. Не случайно лечение бактериального вагиноза связывают с лучшим исходом поражений шейки матки¹⁵.

При бактериальном вагинозе, трихомонадном и кандидозном вагините, смешанных вагинальных инфекциях применяют препарат Нео-Пенотран Форте. Суппозитории препарата Нео-Пенотран Форте содержат метронидазол, характеризующийся антибактериальным и противотрихомонадным эффектами, и миконазол, оказывающий противогрибковое действие. В исследовании микробиологические показатели излечения на фоне терапии препаратом Нео-Пенотран Форте были получены в 100% случаев для трихомониоза, в 96,2% – для бактериального вагиноза и 90% – для кандидоза. При смешанных инфекциях общий микробиологический показатель излечения достиг 92%.

Применение препарата Нео-Пенотран Форте, содержащего метронидазол и миконазол, считается клинически доказанным медицинским подходом к лечению вагинальных инфекций с точки зрения эффективности и скорости достижения результата.

Итак, терапевтическое действие препарата Цервикон-ДИМ при дисплазии шейки матки

можно усилить предварительным лечением бактериального вагиноза, совместным применением БАД Эпигаллат и иммуномодуляторов. В частности, лечение ВПЧ-ассоциированного цервицита с CIN I на первом этапе предполагает проведение антибактериальной терапии (амоксциллин/клавуланат и джозамицин) и назначение БАД Эпигаллат 270 мг три раза в день. При наличии бактериального вагиноза или кольпита показана терапия препаратами Нео-Пенотран или Гайномакс в сочетании с пробиотиками. На втором этапе лечения к БАД Эпигаллат добавляют интравагинальный препарат Цервикон-ДИМ по одной свече два раза в сутки в течение трех месяцев. При CIN II у молодых женщин терапию препаратом Цервикон-ДИМ целесообразно сочетать с Эпигаллатом и Полиоксидонием. Как известно, Полиоксидоний воздействует на все звенья иммунитета, в том числе эффективен при наличии ВПЧ-инфекции.

Таким образом, тактика ведения пациенток с поражением шейки матки, ассоциированным с ВПЧ, должна быть комплексной с применением средств эпигенетического действия. ❁

¹³ 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. Vol. 6. ID 25.

¹⁴ Cheng L., Norenhaq J., Hu Y.O. et al. Vaginal microbiota and human papillomavirus infection among young Swedish women // NPJ Biofilms Microbiomes. 2020. Vol. 6. № 1. P. 39.

¹⁵ Liang Y., Chen M., Qin L. et al. A meta-analysis of the relationship between vaginal microecology, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia // Infect. Agent. Cancer. 2019. Vol. 14. P. 29.