

Н.А. Володько, д. мед. н., професор, завідувач кафедри онкології і радіології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

Роль вагінального мікробіому у боротьбі з цервікальним канцерогенезом

За матеріалами конференції

Рак шийки матки займає четверте місце у структурі смертності серед онкологічних захворювань. 19-20 листопада відбулась науково-практична конференція – V Всеукраїнський форум із міжнародною участю «VAGINA, CERVIX, UTERUS: інфекція, запалення, неоплазія», учасники якої частину доповідей присвятили цій надзвичайно актуальній проблемі. Зокрема, ця тема знайшла відображення у доповіді «Персистенція ВПЛ. Роль корекції вагінального мікробіому у зниженні частоти цервікальної інтраепітеліальної неоплазії і раку шийки матки» завідувача кафедри онкології і радіології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, доктора медичних наук, професора Наталії Антонівни Володько. Спікер висвітлює проблему персистенції вірусу папіломи людини як фактора ризику розвитку раку шийки матки та роль вагінального мікробіому у цервікальному канцерогенезі.

Ключові слова: вірус папіломи людини, ВПЛ-інфекція, персистенція, вагінальний мікробіом, цервікальна інтраепітеліальна неоплазія, рак шийки матки.



Н.А. Володько

Не залишає сумнівів факт, що інкорпорація геному вірусу папіломи людини (ВПЛ) у геном клітини господаря є центральною подією цервікального канцерогенезу. Саме цей факт підтвердили учасники проекту The Cancer Genome Atlas (2017), у рамках якого методом секвенування нового покоління була проведена молекулярна діагностика 228 зразків пухлин пацієнок із первинним раком шийки матки (РШМ). У більш ніж 95% випадків були виявлені фрагменти геному ВПЛ у ДНК ракових клітин. Дослідники визначили лише 5% ВПЛ-негативних пухлин, що являли собою унікальну підгрупу ендометриоїдного РШМ, який мав свій особливий генетичний ландшафт із відносно високою частотою мутацій KRAS, ARID1A, PTEN (Burk R.D. et al., 2017).

Інкорпорації геному ВПЛ передують тривала персистенція вірусу у клітинах слизової оболонки шийки матки. Водночас відомо, що персистенція вірусу не є частим наслідком ВПЛ-інфекції. У більшості випадків ця інфекція є транзитною: з 1 млн інфікованих лише у 1,5 тис. жінок виникає РШМ, натомість у переваляючій більшості спостерігається самостійна елімінація вірусу (Londesborough P., 1996). Швидкість і частота елімінації вірусу залежать від віку жінки та типу ВПЛ. Низькоонкогенні типи (ВПЛ 11-го та 6-го типу) елімуються швидше, ніж високоонкогенні. Найчастіше і найтриваліша персистенція асоціювалася із ВПЛ 16-го та 18-го типів (Ho G.Y. et al., 1998; Woodman C.B., 2001; Richardson H., 2003; Munoz N., 2004).

Коли ж можна говорити про персистенцію ВПЛ-інфекції у пацієнтки? Доповідач зазначила, що відсутність елімінації попередньо визначеного типу ВПЛ протягом 19-24 міс свідчить про персистенцію вірусу. Чи потребує це явище проведення певних діагностичних та лікувальних заходів? На думку професора Н.А. Володько, беззаперечно потребує, адже, як показують результати метааналізу 41 дослідження (Koshiol J. et al., 2008), персистенція ВПЛ-інфекції щільно пов'язана із прогресією цервікальної інтраепітеліальної неоплазії (ЦІН) 1-го ступеня у 2-3-й ступінь/плоскоклетинне інтраепітеліальне ураження тяжкого ступеня. Вплив персистенції вірусу є більш відчутним при більшій тривалості інфекції.

Серед факторів, що сприяють персистенції ВПЛ та індукують цервікальний канцерогенез, найбільш важливими є:

- стан організму жінки:
 - генетичні чинники;
 - фактори середовища;
 - антимікробні пептиди;
 - імунологічний статус;
- мікробіом:
 - інфекції, що передаються статевим шляхом;
 - бактеріальний вагіноз тощо;
- особливості вірусу:
 - субтипи вірусу: 16-й, 18-й, 31-й типи ВПЛ та ін.;
 - епігенетичні зміни;
 - метиловання ДНК.

Спікер зауважила, що потрібно з обережністю ставитися до заключення цитологічного дослідження «негативний результат на інтраепітеліальне ураження» при підтвердженні ВПЛ-інфекції. Таким пацієнткам необхідно повторити тестування на ВПЛ через 12 міс. Протягом цього періоду бажано створити умови для елімінації вірусу, провести корекцію факторів ризику, а саме: рекомендувати відмову від тютюнопаління, за потреби провести лікування хронічних інфекцій, скорегувати вагінальний мікробіом (кандидоз, бактеріальний вагіноз, хронічна герпесвірусна інфекція тощо). У разі підтвердженні ВПЛ-інфекції через 12 міс рекомендоване проведення кольпоскопії. За відсутності кольпоскопічних ознак ураження або за ознак ураження легкого ступеня показаний моніторинг без застосування інвазивних методик тривалістю до 24 міс, а саме проведення періодичного тестування на ВПЛ-інфекцію; за наявності кольпоскопічних ознак ураження тяжкого ступеня – біопсія шийки матки, цервікальний кюретаж. Після 18-24 міс спостереження за наявності повторного позитивного тестування на ВПЛ-інфекцію рекомендоване проведення кольпоскопії та за будь-яких ознак ураження – біопсії, цервікального кюретажу. Подальша тактика лікування визначається з огляду на результати біопсії.

Доповідач наголосила, що вплинути на генетику жінки або на вірусну ДНК лікарі, на жаль, не в змозі, проте усунути

фактори ризику, зокрема провести корекцію вагінального мікробіому, цілком можливо.

Склад вагінального мікробіому є динамічним показником і залежить від впливу як ендогенних (стабільність гормонального фону) (Romero R. et al., 2014; Macintyre D.A. et al., 2015), так і екзогенних (застосування гормональних контрацептивів, куріння тощо) чинників (Mogono V. et al., 2002; Plummer N. et al., 2003).

На сьогодні описані п'ять груп мікробних спільнот, які заселяють піхву, а саме: група I – з відносним переважанням *Lactobacillus crispatus* (у 26% жінок), група II – з відносним переважанням *Lactobacillus gasseri* (у 4-6%), група III – з відносним переважанням *Lactobacillus iners* (у 16-36%), група IV – група мікробного різноманіття (у 27%), яка включає *Atopobium vaginae*, *Proteobacteria*, *Gardnerella vaginalis* тощо, а також група V – *Lactobacillus jensenii* (у 5-8%) (Human Microbiome Project, 2012). Саме група мікробного різноманіття асоціюється з бактеріальним вагінозом. У системах in vitro було показано, що *A. vaginae* та інші бактерії, пов'язані із цим захворюванням, активізують фактори запалення: фактор транскрипції та ядерний фактор NF-κB, фактор некрозу пухлини, інтерлейкіни 1, 6, 8, запальний макрофагальний білок MIP-альфа, викликаючи рясне запалення (Libby, 2008).

Відкритим було питання – чи має особливості вагінальний мікробіом ВПЛ-інфікованих жінок? Відповідь на нього дало дослідження, проведене в Кореї (Lee J.E., 2013) за участю 34 пар близнюків. Його результати продемонстрували, що ВПЛ-позитивні пацієнтки мали більшу мікробну різноманітність у вагінальному мікробіомі з меншою кількістю у його складі *L. crispatus* та *L. iners* порівняно із ВПЛ-негативними жінками (p=0,03).

Результати двох наступних клінічних досліджень (Kurgou M. et al., 2016; Moscicki A. V. et al., 2016) також продемонстрували, що переважання у вагінальному мікробіомі групи мікробного різноманіття (група IV) асоціювалось із більш тривалою персистенцією високоонкогенних типів ВПЛ. Натомість при переважанні в мікрофлорі піхви *L. crispatus* частіше спостерігалось спонтанне самоусунення ВПЛ-інфекції.

У 2015 році A. Mitra et al. провели дослідження вагінального мікробіому у жінок із передракowymi станами РШМ у порівнянні зі здоровими ВПЛ-негативними жінками групи контролю. Результати показали, що вдвічі частіше зустрічалось переважання анаеробів (*Peptostreptococcus anaerobius*, *Sneathia sanguinegens* та *Anaerococcus tetradis*) у мікробіомі піхви у жінок із плоскоклетинним інтраепітеліальним ураженням низького ступеня злякності, втретє – у жінок із плоскоклетинним інтраепітеліальним ураженням високого ступеня злякності та у чотирі рази – у жінок з інвазивним РШМ. У дослідженні R.M. Brotman (2015) збідений на *Lactobacillus spp.* мікробіом із переважанням *Atopobium spp.* асоціювався з найповільнішою регресією ВПЛ.

Професор Н.А. Володько наведе дані нещодавнього дослідження китайських вчених (Wei Zh.T. et al., 2021), яке продемонструвало, що персистенція ВПЛ-інфекції асоціювалася зі зниженням у складі мікрофлори піхви вмісту *Lactobacillus* і *Sporolactobacillus*, натомість як вміст бактерій, пов'язаних із бактеріальним вагінозом, зростає. Н.У. Oh et al. (2015) також повідомили, що збільшення кількості *A. vaginae* та *G. vaginalis* у мікробіоті шийки матки разом зі зниженою кількістю *L. crispatus* було пов'язано з ризиком розвитку ЦІН. Це дозволяє припустити, що бактеріальний дисбіоз та його поєднання з онкогенним ВПЛ можуть бути фактором ризику неоплазії шийки матки. Таким чином, переважання деяких асоційованих із бактеріальним вагінозом патогенів під час активної ВПЛ-інфекції може підвищувати ризик розвитку РШМ.

Результати вищезазначених досліджень спонукають проводити активну боротьбу з бактеріями групи IV і збільшувати кількість *L. crispatus* у складі мікрофлори піхви, що сприяє самостійній елімінації вірусу, перешкоджає персистенції, тим самим унеможливує інкорпорацію вірусу в геном клітини й, врешті-решт, запобігає цервікальному канцерогенезу. Для реалізації цієї стратегії професор Н.А. Володько запропонувала декілька терапевтичних підходів.

Перший підхід полягає у зменшенні кількості мікроорганізмів групи IV у вагінальному мікробіомі. В арсеналі лікаря наявні комбіновані препарати для місцевого застосування,

які мають локальний терапевтичний ефект широкого спектра при запальних процесах на слизових оболонках піхви й шийки матки різної етіології, підтримуючи їх цілісність та фізіологічний діапазон значень рН.

Основною ідеєю другого підходу є застосування препарату, який чинить бактерицидну дію відносно більшості клінічно значущих представників умовно-патогенної та патогенної флори з наступною колонізацією слизової оболонки *L. crispatus*. Наприклад, розпочати терапію 2-денним курсом препарату, що містить відповідні лактобактерії для розрихлення біоплівки та розриву її зв'язку з епітелієм. Потім перейти до 6-денного курсу застосування деквалінію хлориду – четвертинної амонієвої сполуки із широким антимікробним спектром дії проти різних грампозитивних та грамнегативних бактерій, грибів та найпростіших одноклітинних організмів. Деквалінію хлорид також знищує збудників бактеріального вагінозу у складі біоплівки та сприяє остаточному руйнуванню останньої (Gaspar C. et al., 2021). Потім протягом 4 днів провести нормалізацію вагінального мікробіому.

Спікер порекомендувала обирати найбільш доказово обґрунтовані схеми лікування, які мають проводитися з метою елімінації з мікрофлори піхви бактерій групи мікробного різноманіття та створення умов для збільшення в її складі лактобактерій.

Однак якими мають бути дії лікаря, у разі якщо проведені терапевтичні заходи не привели до бажаного ефекту, ВПЛ-інфекція продовжує персистувати, а цитологічне обстеження не виявляє змін (NILM)? K. Elfgren et al. (2005) провели дослідження за участю ВПЛ-позитивних жінок, які мали персистенцію вірусу понад рік із нормальним цитологічним результатом, та пацієнок із групи контролю, відраних рандомно з бази даних шведської популяційної скринінгу. Учасницям було проведено кольпоскопію та, при виявленні уражень на шийці матки, – біопсія. За відсутності змін на шийці матки виконувалися рандомні та сліпі біопсії на ділянках, на 6 та 12 год ближчих до зони переходу. Результати виявили недіагностовані ураження шийки, а саме ЦІН-2 (12%) та ЦІН-3 (16%), в осіб із персистуючою ВПЛ-інфекцією. Частину пацієнок пролікували методом ексцизії, а частина залишилася під спостереженням протягом 13 років, під час яких кожній пацієнтці було зроблено у середньому вісім цитологічних досліджень та дві кольпоскопії з прицільними біопсіями. У більшості досліджуваних розвинулось інтраепітеліальне ураження тяжкого ступеня протягом перших 6 років спостереження (Elfgren K. et al., 2017).

З огляду на вищезазначені результати професор Н.А. Володько наголосила на необхідності проведення активного спостереження за такими пацієнтками, хоча остаточних рекомендацій, які б містили алгоритм дій, на сьогодні немає. Проте, згідно з настановами шведських колег (Sahlgren H. et al., 2020), у жінок із персистуючою ВПЛ-інфекцією тривалістю понад 6 років та нормальною цитологією рекомендовано:

- проводити кольпоскопію протягом 3 міс після отримання результатів тесту на ВПЛ, що свідчить про персистенцію;
- брати біопсію шийки матки, навіть без наявних візуальних ознак ураження (рекомендовані сліпі біопсії);
- якщо кольпоскопія не інформативна (зона трансформації 3-го типу), виконується цервікальний кюретаж. Можуть бути використані локальні естрогени, а за необхідності слід виконати ексцизію, незалежно від віку жінки;
- при кольпоскопічній картині, що оцінена за шведською шкалою у 8 балів, може бути виконана ексцизія без біопсії.

Крім того, нещодавнє дослідження С. Marti et al. (2021) продемонструвало користь від визначення експресії мРНК онкобілка E7 ВПЛ для ідентифікації з-поміж ВПЛ-позитивних пацієнок підгрупи з підвищеним ризиком прогресії ЦІН-2, що, ймовірно, у майбутньому широко використовуватиметься у якості сурогатного маркера.

Отже, як підтвердили результати багатьох клінічних досліджень, вплив складу вагінального мікробіому на персистенцію ВПЛ-інфекції є беззаперечним. Боротьба з бактеріями групи мікробного різноманіття та збільшення кількості *L. crispatus* може пришвидшити елімінацію ВПЛ і, відповідно, запобігти розвитку РШМ.

Підготувала **Марія Грицуля**

Деквалінію хлорид 10 мг,
вагінальні таблетки
протягом 6 днів
рекомендовано IUSTI
для лікування
бактеріального вагінозу¹

Флуомізин

деквалінію хлорид 10 мг

- доведена ефективність по відношенню до *Atopobium vaginae* та інших збудників бактеріального вагінозу*
- дозволений до застосування у всіх триместрах вагітності**

