

# Ектопія як фактор ризику ВПЛ інфекції шийки матки та мета первинних профілактичних заходів

д.м.н. Юрай Мінарік

Спеціальний редактор NEUMM

## Загальні відомості

Інфікування вірусом папіломи людини (ВПЛ) вважається етіологічним фактором більшості випадків раку шийки матки. Виникненню раку шийки матки сприяють інфікування клітин нижніх шарів плоского епітелію. Ці клітини піддаються впливу ВПЛ-інфекції та інших неопластичних факторів також при ектопії шийки матки та наступної за нею плоскоклітинної метаплазії. Тому в рамках первинних профілактичних заходів необхідно мінімізувати період дії незрілих метапластичних клітин можливого інфікування ВПЛ. Вагінальні супозиторії Цикатридину (Cicatridina®) підвищують зрілість плоского епітелію та прискорюють його загоєння при лікуванні цервіциту та після конізації. Також вони можуть сприяти профілактиці інтраепітеліальних змін, які спричиняють інфекції ВПЛ.

**Ключові слова:** Папілома вірус людини (ВПЛ), ектопія, вагінальні супозиторії, незріла метаплазія, Цикатридин (Cicatridina®)

**Abstract:** Infection by the human papillomavirus (HPV) is considered to be the etiological agent of most cervical cancers. For the formation of the cervical carcinoma cells the HPV particles shall attack the lower layers of the squamous epithelium. These cells are exposed to the HPV infection and other neoplastic noxae also during cervical ectopy and its subsequent squamous metaplasia. As a primary preventive measure it could be therefore advisable to minimize the exposure of the immature metaplastic cells to the possible HPV infection.

Vaginal ovules Cicatridina® increase the maturity of the squamous epithelium and accelerate its healing in the treatment of cervicitis and after the loop excisions. They can thus contribute to the prevention of the intraepithelial changes caused by the HPV infection.

**Keywords:** Human papillomavirus (HPV), ectopia, cervix, immature metaplasia, Cicatridina®

## Фізіологічні дані про шийку матки

У здорової дорослої жінки поверхня шийки матки вкрита багат шаровим плоским епітелієм, який є плавним продовженням епітелію піхвових стінок. Цей епітелій, крім того, відіграє важливу роль в утриманні захисної вагінальної мікрофлори. У випадку, коли епітелій не порушений, він разом із природною мікрофлорою піхви, кислою рН і слизовим шаром утворює ефективний механіко-імунологічний бар'єр, що перешкоджає проникненню віріонів папіломавірусу людини (ВПЛ).

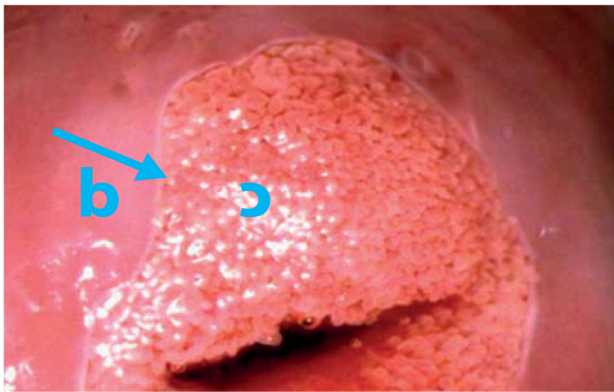
Цервікальний канал та ендocerвікальні залози вистилає епітелій, що складається з одного ряду циліндричних клітин. У цьому епітелії утворюється основний цервікальний слиз. У здорових жінок, з нормальним рівнем естрогенів у крові, в шийці матки переважає циліндричний епітелій, так званий, сквамозно-циліндрична з'єднання, перехід на багат шаровий плоский епітелій екзоцервіксу (мал. 1)



Малюнок 1: Кольпоскопічний знімок плоского епітелію екзоцервіксу. В ендocerвіксі знаходиться одношаровий циліндричний епітелій. Сквамозно-циліндричне з'єднання утворює межю цих двох епітеліїв у місці маткового отвору (біла лінія).

У певні періоди життя жінки, коли відбуваються виразні зміни рівня естрогенів, відбувається зсув сквамозно-циліндричного з'єднання на екзоцервікс (мал.2) або навпаки. Зсув сквамозно-циліндричного з'єднання на екзоцервікс (ектопія) відбувається фізіологічно при більш високому рівні естрогенів у таких випадках:

- внутрішньоматкова вагітність та післяпологовий період (результат впливу естрогенів на матку);
- Менархе та підлітковий вік
- Вагітність
- У період застосування естрогеновмісних контрацептивних препаратів.



**Малюнок 2:** Ектопія. Кольпоскопічний знімок ектопічного одношарового циліндричного епітелію на екзоцервіксі. Стрілка показує чітко сквамозно-циліндричне з'єднання – межу між циліндричним (c) та плоским (d) епітелієм.

Зсув сквамозно-циліндричного з'єднання на екзоцервікс може статися при репараційних процесах на шийці матки після вагінальних пологів (ектопія, ектопіон).

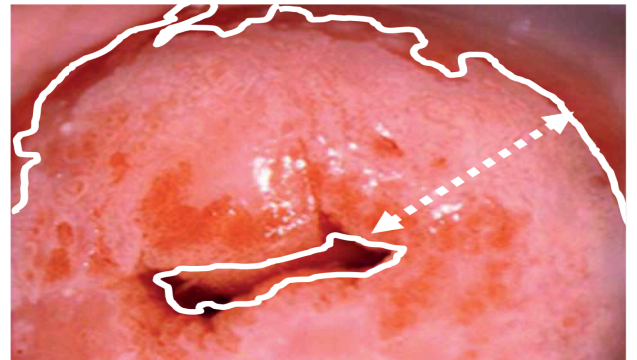
Протилежна ситуація, так зване, затягування (інверсія) сквамозно-циліндричного з'єднання в ендocerвікс (мал.3) зазвичай спостерігається при зниженні кількості естрогенів під час менопаузи або гонадотропін-релізинг гормону (GnRH) у період лікування раку грудей у жінок у передменопаузний період.



**Малюнок 3:** Інверсія сквамоколумнарного переходу в ендocerвікс

## Трансформаційна зона та незріла метаплазія

Трансформаційна зона – це область на поверхні шийки матки, де відбуваються метапластичні трансформації ектопічного циліндричного епітелію на плоский і де виникає більшість карцином і прекарцином шийки матки (мал. 4).



**Малюнок 4:** Трансформаційна зона. Площа між початковим і зрушеним сквамозно-циліндричним з'єднанням, де відбувається метаплазія циліндричного епітелію на плоский (ширину зони показано стрілкою). Біле забарвлення незрілої метаплазії після обробки оцтовою кислотою

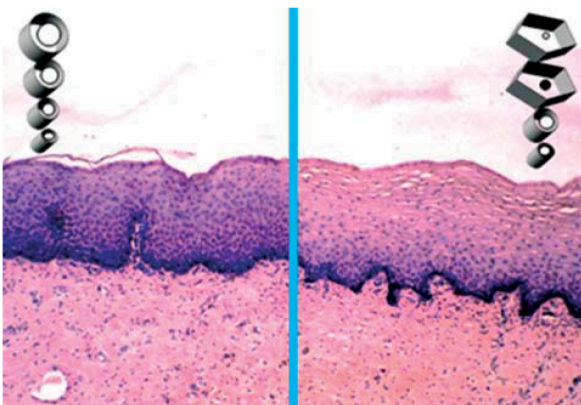
Зворотна зміна ектопічного епітелію на багатoshаровий плоский викликана реакцією, так званих, резервних клітин на кислу вагінальну рН. Резервні клітини – це спеціальні клітини, нерегулярно поширені в основі циліндричного епітелію, з яких циліндричний епітелій при лужному рН ендocerвіксу безперервно оновлюється. Однак у кислому середовищі, яке фізіологічно знаходиться у піхві в результаті дії вагінальних лактобактерій, резервні клітини не диференціюються в циліндричні клітини, але сприяють виникненню плоских клітин. Такий процес зміни одного епітелію на інший називається метаплазією.



**Малюнок 5:** Метаплазія у трансформаційній зоні. Острівцець (m) та виступ (e) незрілої метаплазії на основі ектопічного циліндричного епітелію на екзоцервіксі.

Таким чином, з резервних клітин може виникнути плоский метапластичний епітелій. Так процес метаплазії запущений у середу з кислою рН, де в ектопічному циліндричному епітелії з'являються острівці та виступи метапластичних плоских клітин (мал.5).

Однак ці плоскі клітини потім утворюють кілька невеликих шарів, у яких клітини структурно та функціонально однакові. Шар поступово наростає, втім, поки окремі шари метапластичного плоского епітелію, що утворився, не стануть вертикально диференційовані, йдеться про так званий незрілий метапластичний плоский епітелій. Диференційовані кератиноцити зрілого плоского епітелію лежать у трьох шарах (мал. 6):



**Малюнок 6:** Відмінність між незрілим метапластичним (ліворуч) та диференційованим плоским епітелієм (праворуч). Незрілий епітелій утворений шарами мітотично активних недиференційованих клітин, тоді як шари клітин зрілого епітелію диференційовані (схематично показані над відповідним епітелієм)

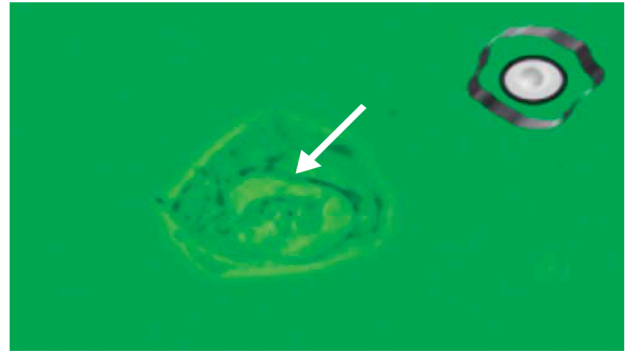
- 1.Базальні парабазальні клітини (кілька шарів клітин над базальною мембраною) – дуже мітотично активні клітини з великим ядром;
- 2.Супрабазальні клітини (інтермедіальні);
- 3.Суперфіціальні клітини – плоскі клітини, що відмерли, з маленькими ядрами або без ядер.

Незрілий метапластичний епітелій, на відміну від зрілого багат шарового епітелію, характеризується:

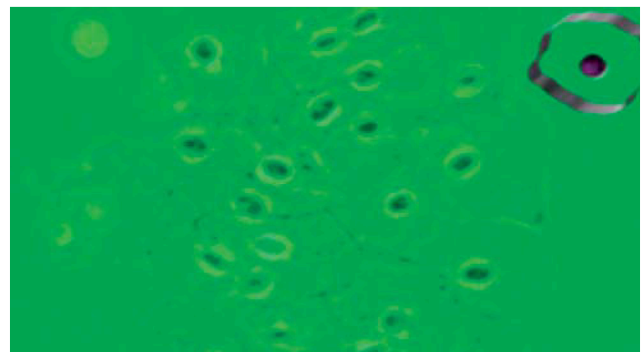
- Спочатку меншим розміром через меншу кількість шарів плоских клітин;
- Меншою диференціацією клітин із наявністю базальних клітин на поверхні епітелію;
- Більшою мітотичною активністю у всіх шарах епітелію.

Підвищена схильність незрілого метапластичного епітелію до ураження факторами з пухлинним потенціалом (особливо ВПЛ) і до виникнення преанцероз викликана швидше за все впливом цих факторів на високо проліферативно активні базальні клітини у верхніх шарах епітелію.

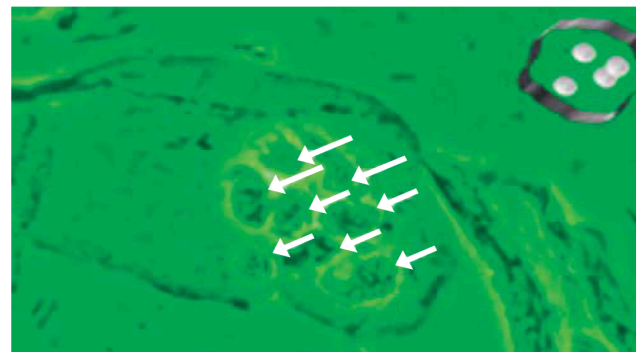
У зрілому метапластичному або первинному плоскому епітелії також ці активні базальні клітини перекриті шаром суперфіціальних десквамативних клітин та під ними шаром супрабазальних клітин. Віріони ВПЛ у цих клітинах не можуть розмножуватися, тому що в них вже не відбувається мітоз з реплікацією вірусної ДНК, лише поступово переміщатися у напрямку до поверхні епітелію. Інфікування такого епітелію можливе за наявності мікротравм епітелію в результаті, наприклад, цервіциту або фрикції під час статевого акту.



**Малюнок 7а:** Коїлоцит на знімку під мікроскопом із фазовим контрастом. Стрілка вказує на темний край перинуклеарного простору – гало



**Малюнок 7б:** Клітина з темним ядром на знімку під мікроскопом із фазовим контрастом



**Малюнок 7в:** Мультиядерна клітина на знімку під мікроскопом із фазовим контрастом. Стрілки вказують на окремі ядра.

В епітелії, інфікованому ВПЛІ в результаті активності вірусу, клітини, що змінені і діляться, знаходяться у всіх шарах епітелію. Йдеться про:

1. Коїлоцити – клітини з темним з чіткою межею перинуклеарним простором – так званим «гало» (рис. 7а)
2. Клітини з темним ядром (рис. 7б)
3. Мультиплеклярні клітини – всі ядра в клітині однакові (мал. 7в)

Коїлоцити мають більший розмір, ніж нормальні клітини епітелію. Збільшення відбувається в результаті нагромадження великої кількості новостворених віріонів, ядро і цитоплазма виявляються виштовхнутими на край клітини. Навколо ядра утворюється світле гало із темним краєм. Коїлоцити не діляться і, таким чином, не можуть бути джерелом ракових утворень, проте після їх цитолізу у вагінальний просвіт вивільнюється величезна кількість віріонів, які можуть бути джерелом аутоінфекції.

Як зазначено вище, у трансформаційній зоні на ектопічному циліндричному епітелії спонтанно ініціалізується плоскоклітинна метаплазія під впливом зниження рівня вагінального рН на диференціацію резервних клітин до плоских. Таким чином, незрілий метапластичний епітелій стає величезною поверхнею, де вплив неопластичних факторів, зокрема ВПЛІ, мають тисячі базальних клітин. Таким чином, ясно, що хоча при звичайному гінекологічному огляді, особливо у молодих дівчат, часто виявляється ектопічний циліндричний епітелій та незріла метаплазія, розвиток цервікальних інтраепітеліальних неоплазій становить високий ризик.

У той час як для цервікальної інтраепітеліальної неоплазії типу LSIL (Low-grade squamous intraepithelial lesion) характерна інфекція остаточно диференційованих поверхневих кератиноцитів, які вже не діляться, для неоплазії серйозним прогнозом HSIL (High-grade squamous intraepithelial lesion) є типова інфекція базальних і парабазальних клітин, що діляться. Тому в LSIL знаходиться лише помірно клітинна атипія в суперфіціальних шарах епітелію, вірусна ДНК не інтегрована в геном господарської клітини і неоплазія буває поліклональною. У HSIL навпаки, знаходимо клітинну атипію в цілій товщі епітелію, вірусна ДНК інтегрована в ДНК хазяйської клітини та клітини неоплазії здебільшого моноклональні.

### **Первинні профілактичні заходи**

В рамках первинної профілактики раку шийки матки в наш час насамперед наголошується на ефекті вакцинації проти ВПЛІ. Проте сьогодні

комерційні профілактичні вакцини, на жаль, не дають стовідсоткової гарантії захисту від ВПЛІ. Більше того, незважаючи на доступність вакцин, багато дівчат з різних причин не роблять вакцинацію зовсім або вакцинуються вже в старшому віці, що з епідеміологічної точки зору знижує ефективність вакцини і прискорює поширення інфекції. Крім того, вакцинація чоловіків як «переносників» інфекції у наш час практично не проводиться. Широкомасштабна вакцинація проти ВПЛІ у незайманому віці підростаючих дівчат у найближчому майбутньому могла б знизити появу асоційованих з ВПЛІ зляканих новоутворень, тобто раку шийки матки до 80%. З цієї причини доцільно розглянути природний спосіб первинної профілактики, а саме **забезпечити недоторканим зрілий плоский епітелій**, який може бути уражений ВПЛІ інфекцією. До відповідних заходів входять, зокрема, скорочення періоду, протягом якого на шийці є ектопія і незрілий метапластичний епітелій. Без терапевтичного втручання виникнення зрілого метапластичного епітелію стійкого до неопластичних факторів може тривати місяці та рік. Весь цей час жінка схильна до підвищеного ризику інфекції та виникнення передракового стану на шийці матки. Без терапевтичного втручання виникнення зрілого метапластичного епітелію стійкого до неопластичних факторів може тривати місяці та рік. Весь цей час жінка схильна до підвищеного ризику інфекції та виникнення передракового стану на шийці матки.

Більше того, ектопічний циліндричний епітелій на екзоцервіксі може бути джерелом надмірних виділень, які можуть доставляти жінкам суттєвий дискомфорт, але насамперед через високу рН можуть порушувати фізіологічні захисні механізми піхви. При високих рівнях рН слизу, що покриває ектопію, резервні клітини не диференціюються у напрямі плоских і процес метаплазії значно продовжується. При більш високому, ніж фізіологічний вагінальний, рівні рН також більш високий ризик виникнення інших вагінальних та цервікальних інфекцій та запалень, які можуть сприяти інфікуванню базальних клітин запаленням порушеного вірусом ВПЛІ епітелію.

Для збереження непошкодженого зрілого плоского епітелію шийки матки також необхідно мінімізувати період репаративних процесів після запалення цервіксу та після



втручань на шийці матки (конізація тощо).

### Позитивний вплив вагінальних свічок Цикатридину (Cicatridina®) на зрілість та цілісність плоского епітелію

Доступним методом швидкого відновлення зрілого плоского епітелію є вагінальні супозиторії Цикатридину (Cicatridina®), їхню дію було клінічно перевірено за багатьма показниками, пов'язаними з цілісністю та зрілістю вагінального епітелію.

#### 1. Клінічні дослідження Екіна та ін. (2011) продемонстрували, що вагінальні супозиторії Цикатридину (Cicatridina®) у 10 разів підвищують зрілість плоского епітелію вже після 8 тижнів застосування.

У цьому клінічному дослідженні брали участь двадцять одна жінка, яким щодня давали супозиторії Цикатридину (Cicatridin®). Перед введенням свічок Цикатридину (Cicatridina®) та після 8 тижнів застосування був проведений цитологічний аналіз з метою визначення ступеня зрілості плоского епітелію. Під час дослідження було 10-кратне збільшення індексу зрілості плоского епітелію з 4,1 на початку дослідження до 44,4 після 8 тижнів застосування вагінальних супозиторіїв Цикатридину (Cicatridina®) (рис. 8).

Індекс зрілості плоского епітелію встановлював цитолог таким підрахунком: (0 x % парабазальних клітин) + (0,5 x % інтермедіальних клітин) + (1 x % суперфіціальних клітин).

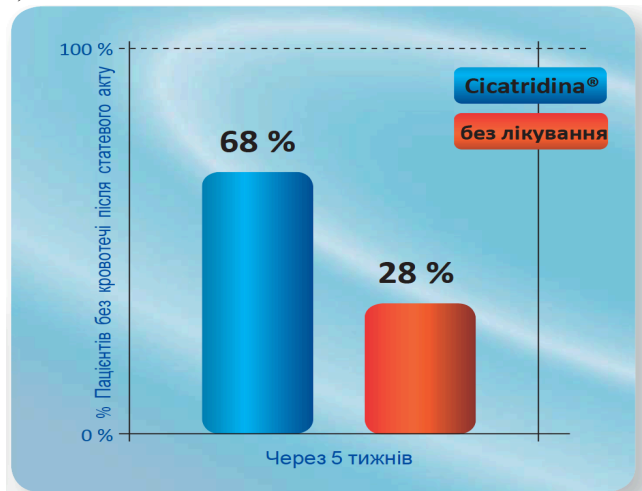
Однак у клінічній практиці для забезпечення ефекту вагінальних супозиторіїв Цикатридину (Cicatridina®) для прискорення дозрівання плоскоклітинної метаплазії необхідно:



Малюнок 8: Дія вагінальних супозиторіїв Цикатридину (Cicatridina®) на зрілість плоского епітелію

- Видалити сильний лужний слиз, який продукують циліндричні клітини, вагінальним спринцюванням з кислотою рН (наприклад, Aflovag – 1 раз на день протягом трьох днів), що запобігає впливу вагінальної рН на резервні клітини і, таким чином, уповільнює і навіть унеможлиблює процес метаплазії
- Забезпечити оптимальну вагінальну кислоту рН під 4,5 (напр., вагінальний крем VITAgyn C один раз на день ввечері протягом 6 днів).

Після такої підготовки ставимо вагінальні супозиторії Цикатридину (Cicatridina®) тричі на тиждень протягом 8-10 тижнів. Мінімально раз на тиждень (краще в неділю) рекомендується прополоскати спринцюванням залишки введених у піхву препаратів та можливих вагінальних виділень, які можуть ускладнювати доступ діючих речовин до епітелію та знизити їхній ефект (таб. 1).



Малюнок 9: Дія вагінальних супозиторіїв Цикатридину (Cicatridina®) на зниження кровотечі після статевого контакту під час лікування цервіциту

#### 2. Порівняльні клінічні дослідження Шульца (2012) показали, що вагінальні супозиторії Цикатридину (Cicatridina®) прискорюють загоєння плоского епітелію, що проявляється у зниженні проявів кровотеч у пацієток, які лікують цервіцит.

У клінічному дослідженні, яке проводилося в Чеській республіці, брали участь сорок сім жінок, які лікують запалення шийки матки. Одній групі жінок поряд із лікуванням запалення було запропоновано вагінальні супозиторії Цикатридину (Cicatridina®), інша група жінок ці супозиторії не застосовувала. Прискорення

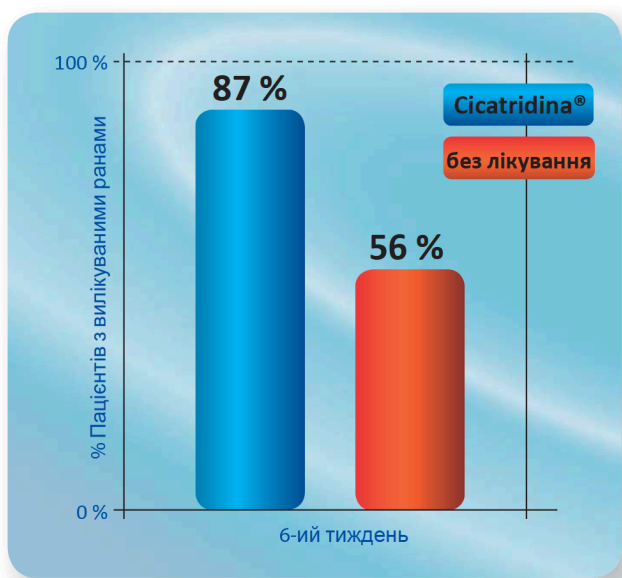
	1 тиждень						2 тижні						3 тижні						4 тижні						5-10 тижнів									
	П	В	С	Ч	П	С	В	П	В	С	Ч	П	С	В	П	В	С	Ч	П	С	В	П	В	С	Ч	П	С	В	П	В	С	Ч	П	С
Aflovag вагінальне спринцювання (ранок)	X	X	X				X							X							X												X	
VITAgyn C вагінальний крем (на ніч)	X	X	X	X	X	X																												
Cicatridina вагінальні супозиторії (на ніч)							X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Таблиця 1: Схема застосування препаратів для прискорення регенерації плоскоклітинної метаплазії

загоєння слизової шийки матки виявилось вже на п'ятому тижні після початку лікування, коли було значне зниження та зникнення кровотечі після статевого контакту у 68% пацієток, які використовують супозиторії Цикатридину (Cicatridina®), тоді як в іншій групі такий результат був лише у 28% пацієток (мал. 9).

### 3. Клінічні дослідження Марківської та ін. (2008 та 2011) показали, що вагінальні супозиторії Цикатридину (Cicatridina®) значно прискорюють та покращують результати загоєння рани після конізації шийки матки.

У цьому клінічному дослідженні спостерігалися тридцять дві пацієтки, які перенесли конізацію шийки матки з CIN I-III. Одній групі після втручання було запропоновано вагінальні супозиторії Цикатридину (Cicatridina®), інша група супозиторії не використовувала. Під час контрольного кольпоскопічного огляду, який проводився через 6 тижнів після конізації, рана загоїлася у 87% пацієток, які використовували супозиторії Цикатридину (Cicatridin a®), тоді як у другій групі результат був у 56% пацієток.



**Малюнок 10:** Дія вагінальних свічок Цикатридину (Cicatridina a®) на загоєння рани після конізації

Через три місяці після втручання рана повністю загоїлася у всіх пацієток, які використовували супозиторії Цикатридину (Cicatridin a®) і лише у 89% пацієток без лікування (мал. 10).

Усі кольпоскопічні та мікроскопічні знімки люб'язно надав професор Джованні Мінелло, Університет Барі, Італія.

Посилання на оригінальну версію статті:

<https://drive.google.com/file/d/1a9pEUiykzp26s2HmcbqL7MnCgiBP82C8/view>

