

УДК: 618.146-002-007.17:616.34-002]-036

Дисплазія шийки матки, цервіцит і запальні захворювання кишечника – чи існує взаємозв'язок? (Огляд літератури)

I. I. Хашча¹, М. А. Созанська², Р. М. Міцода¹, О. О. Корчинська¹

¹ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

²МЦ «PLUSMED», м. Ужгород

Стан здоров'я жіночого населення України викликає особливе занепокоєння через зростання рік у рік кількості передракових та онкологічних захворювань репродуктивних органів. Доброякісні та передракові патології шийки матки посідають важливе місце серед гінекологічних захворювань.

Метою цієї статті є огляд зарубіжної літератури та вітчизняних джерел для оцінювання ризику дисплазії та раку шийки матки у пацієнок із запальними захворюваннями кишечника (ЗЗК) та цервіцитом.

Ранній початок статевого життя та велика кількість сексуальних партнерів є факторами підвищеного ризику зараження вірусом папіломи людини (ВПЛ) та іншими інфекціями, що передаються статевим шляхом (ПСС). Травматизація епітелію шийки матки – механічна чи внаслідок ПСС – може спричинити проникнення ВПЛ у базальний шар епітелію шийки матки. Раку шийки матки (РШМ) передують ураження епітелію шийки матки ВПЛ, у тому числі плоскоклітинні інтраепітеліальні ураження низького та високого ступенів, які зазвичай діагностують у жінок репродуктивного віку.

Цервікальна інтраепітеліальна неоплазія (cervical intraepithelial neoplasia – CIN) характеризується порушенням дозрівання та диференціювання клітин багат шарового плоского епітелію і є найчастішою формою морфологічного передраку шийки матки. До 90% CIN локалізуються на межі одношарового циліндричного та багат шарового плоского епітелію (зона трансформації). CIN різного ступеня є передраковим захворюванням, у якого індекс малигізації (онкологічної трансформації) може сягати 50%.

Клінічний перебіг диспластичних змін при CIN безсимптомний та специфічні скарги у пацієнок відсутні. Під час інфекційного процесу у піхві CIN може супроводжуватися збільшенням кількості вагінальних виділень у вигляді слизу або сукроватих виділень. Тому у сучасних умовах своєчасна діагностика, ефективне лікування і профілактика передракових процесів, до яких належать CIN шийки матки, є одним із важливих завдань гінеколога. Особливої уваги заслуговують жінки перименопаузального віку, яких традиційно відносять до групи ризику.

На сьогодні у літературі є відомості про те, що захворювання мультифакторної природи становлять 90–95% усіх захворювань, до яких належить і CIN шийки матки. Незважаючи на великі дослідницькі зусилля та досягнення у стратегіях скринінгу та профілактики, РШМ, як і раніше, є невирішеною проблемою для громадської охорони здоров'я, особливо у країнах з низьким та середнім рівнем доходу. Щороку у світі більш ніж у півмільйона жінок діагностують РШМ.

Світова наукова спільнота приділяє надзвичайну увагу вивченню епідеміології, патогенезу, лікуванню та розробленню методів профілактики неопластичних процесів взагалі та РШМ зокрема. Наразі це не було ретельно вивчено, і відсутні великі дослідження, які б урахували різноманітні потенційні фактори. Розуміння факторів ризику розвитку РШМ у пацієнок із ЗЗК і цервіцитом може допомогти розробити стратегії скринінгу та профілактики і, зрештою, покращити результати лікування.

Ключові слова: дисплазія шийки матки, цервіцит, запальне захворювання кишечника, рак шийки матки.

Cervical dysplasia, cervicitis and inflammatory bowel disease – is there a relationship? (Literature review)

I. I. Khashcha, M. A. Sozanska, R. M. Mitsoda, O. O. Korchynska

The state of health of the female population of Ukraine is of particular concern due to the year-by-year increase in the frequency of precancerous and oncological diseases of the reproductive organs. Benign and precancerous pathologies of the cervix occupy an important place among gynecological diseases.

The objective of this article is to review foreign literature and domestic data sources for assessment the risk of dysplasia and cervical cancer in patients with inflammatory bowel disease (IBD) and cervicitis.

Early onset of sexual life and a large number of sexual partners are factors that increase the risk of contracting the human papillomavirus (HPV) and other sexually transmitted infections (STIs). Trauma to the cervical epithelium – mechanical one or caused by an STI – can cause HPV to enter the basal layer of the cervical epithelium. Cervical cancer (CC) is preceded by HPV lesions of the cervical epithelium, including low-grade and high-grade squamous intraepithelial lesions, which are usually diagnosed in women of reproductive age.

Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) is characterized by impaired maturation and differentiation of cells of the multilayered squamous epithelium and is the most frequent form of morphological precancer of the cervix. Up to 90% of CIN are localized

© The Author(s) 2024 This is an open access article under the Creative Commons CC BY license

at the border of single-layered cylindrical and multilayered flat epithelium (transformation zone). CIN of various degrees is a precancerous disease in which the index of malignancy (oncological transformation) can reach 50%.

The clinical course of dysplastic changes in CIN is asymptomatic, and the patients have no specific complaints. During the infectious process in the vagina, CIN can be accompanied by an increase in the amount of vaginal discharges in the form of mucus or milky secretions. Therefore, in modern conditions timely diagnosis, effective treatment and prevention of precancerous processes, which include CIN of the cervix, is one of the important tasks of a gynecologist. Women of perimenopausal age, who are traditionally classified as a risk group, deserve special attention.

Today, there is information in the literature that diseases of a multifactorial nature make up 90–95% of all diseases, which also includes CIN. Despite extensive research efforts and advances in screening and prevention strategies, CC remains an unsolved public health challenge, particularly in low- and middle-income countries. Every year in the world, more than half a million women are diagnosed with CC.

The world scientific community pays great attention to the study of epidemiology, pathogenesis, treatment and development of methods of prevention of neoplastic processes in general and CC in particular. So far, this has not been thoroughly studied, and there are no large studies that take into account a variety of potential factors. Understanding the risk factors for the development of CC in patients with IBD and cervicitis may help develop screening and prevention strategies and ultimately improve treatment outcomes.

Keywords: *cervical dysplasia, cervicitis, inflammatory bowel disease, cervical cancer.*

У діагностиці захворювань шийки матки (ШМ) застосовують різні методи. Серед них найбільш доступними для практики є клініко-візуальний метод, кольпоскопія, молекулярно-біологічне дослідження, цитологічне дослідження епітелію ШМ та гістологічне дослідження прищільно забраного біоптату ШМ [1–3].

Незважаючи на значні успіхи у діагностиці і лікуванні, рак шийки матки (РШМ) продовжує займати лідируючу позицію, посідаючи третє місце у гінекологічній і п'яте – у загальній структурі онкопатології. В Україні, згідно з даними Національного канцер-реєстру України за 2021 р., захворюваність на РШМ становила 17,9 на 100 тис. жіночого населення, летальність – 7,9 на 100 тис. населення [4]. Тому одним із ключових завдань гінеколога на сучасному етапі є своєчасна профілактика передракових процесів ШМ, їхня діагностика і ефективне лікування.

Висока частота онкопатологій зазвичай поєднується з хронічними запальними захворюваннями. Згідно з даними літератури, папіломавірусну інфекцію статевих органів діагностують у 44,3% жінок, які звертаються до гінекологічних клінік, а захворювання ШМ часто асоційовані з вірусом папіломи людини (ВПЛ) – у 50–80% пацієнток протягом життя та у 99,7% – при підтвердженому РШМ [5, 6]. У країнах Європи щорічно реєструють 554 тис. випадків захворювань, спричинених ВПЛ, у тому числі цервікальних інтраепітеліальних неоплазій легкого ступеня (cervical intraepithelial neoplasia – CIN I), генітальних бородавок, CIN середнього та важкого ступенів (CIN II та CIN III) [7].

До передракових станів належать дисплазії епітелію (CIN або плоскоклітинні інтраепітеліальні ушкодження), що передують інвазивному РШМ. Дисплазія – це патологічний процес, за якого порушується здатність клітин до диференціювання, і в різних шарах епітелію з'являються клітини з різними ступенем атипії [8]. Основними цитологічними ознаками, що дозволяють провести диференціальну діагностику реактивних змін епітелію, дисплазії та раку, є зміни у ядрах [9].

Диспластичні зміни можуть виникати як у багат шаровому плоскому епітелії піхвової частини ШМ, так і на ділянках плоскоклітинної метаплазії у зоні трансформації, а також у каналі ШМ. Дисплазія включає цитологічний і гістологічний спектр уражень, що займають проміжне положення між раком і нормальним станом епітелію ШМ [10, 11].

За ступенем атипії та вираженості клітинних змін дисплазію поділяють на 3 категорії – слабку, помірну і тяжку. Основними причинами захворювань ШМ у жінок є:

- гормональний дисбаланс;
- інфекційні захворювання (найчастіше патологія виникає через онкогенні підтипи ВПЛ – ВПЛ-16 та ВПЛ-18);
- часті аборти або важкі пологи;
- зниження імунітету;
- наявність запального процесу в органах репродуктивної системи [12].

До доброякісних патологічних процесів ШМ належать такі стани, за яких зберігається нормоплазія епітелію, тобто відбувається правильне мітотичне ділення епітеліальних клітин, їхнє диференціювання, дозрівання, ексфоліація.

Найбільш небезпечною для жіночого здоров'я вважається дисплазія ШМ, оскільки саме вона може переростати у злоякісні новоутворення [13]. При дисплазії у ШМ з'являються змінені епітеліальні клітини. Виділяють три стадії дисплазії ШМ, які розрізняються залежно від шару, у якому з'являються атипові клітини, та від глибини патологічного ураження тканини:

- легка дисплазія, I стадія, CIN I, – характеризується слабо вираженою зміною у нижньому шарі епітелію, зміни поширюються на третину товщини шару епітелію;
- помірна дисплазія, II стадія, CIN II, – супроводжується швидкою появою атипових клітин у двох третинах шару епітелію;
- тяжка дисплазія, III стадія, CIN III, – патологічно змінені клітини наявні у всіх шарах епітелію, але не опиняються у навколишніх тканинах (м'язи, судини) [14].

Дисплазія ШМ – це зміни її слизової оболонки, проте, на відміну від ерозії, при дисплазії є пошкодження будови клітин, тобто вже відбувається патологічна зміна тканин.

Дисплазія може також розвиватися на тлі інфекційних та венеричних захворювань, цервіциту, вагініту тощо. До факторів, що підвищують ризик розвитку дисплазії, також належать ранній початок сексуального життя та ранні пологи (у віці до 16 років); безладні статеві зв'язки (особливо без бар'єрної контрацепції); велика кількість абортів; паління; зниження імунітету,

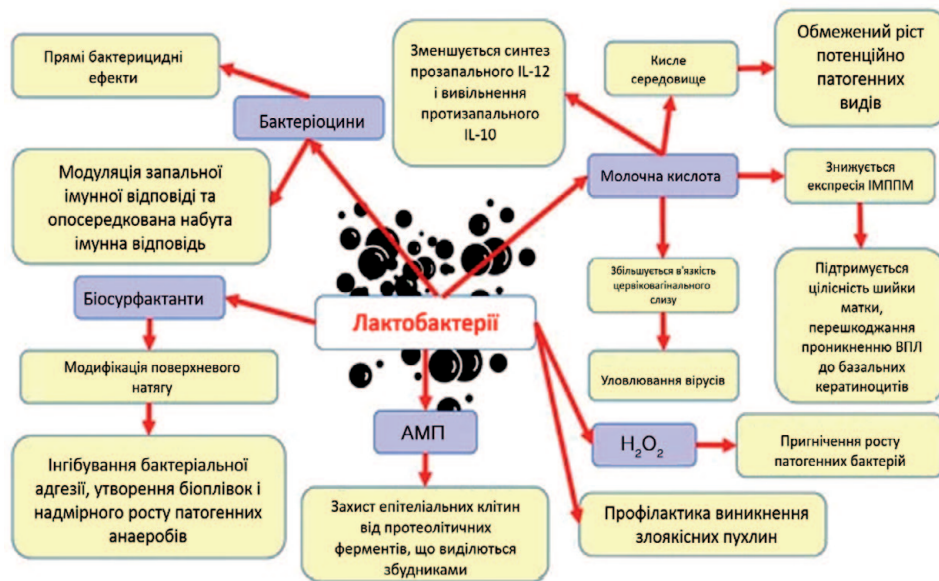


Рис. 1. Основні корисні механізми *Lactobacillus* у жіночих статевих шляхах [25]

Примітки: АМП – антимікробні пептиди; H_2O_2 – перексид водню; ІМППМ – індуктор металопротеїнази позаклітинного матриксу; IL-10 та IL-12 – інтерлейкін-10 і 12.

нестача вітамінів [15]. Дуже часто хвороба перебігає приховано.

Проблема фонових, передракових і злоякісних захворювань жіночих статевих органів є надзвичайно важливою. Поки що остаточно не з'ясовані причини виникнення та механізми розвитку злоякісних новоутворень, тому діагностика патологічного процесу на стадії передракових захворювань залишається основним методом профілактики онкологічної патології. Фонові хвороби не вважаються злоякісними утвореннями, але у багатьох випадках можуть сприяти їхньому розвитку [16].

Більше половини жінок звертається до гінеколога з симптомами запалення органів малого таза. З них у 60–70% випадків встановлюють діагноз цервіциту. Ця хвороба часто перебігає безсимптомно, багато жінок не відзначають у себе ніяких патологічних змін. Але при цьому затяжні запальні процеси можуть стати основою безлічі проблем і ускладнень.

Цервіцит – це запалення слизової оболонки ШМ – надзвичайно поширене гінекологічне захворювання. Розрізняють ендцервіцит та екзоцервіцит. Поширеність цієї патології значною мірою зумовлена причиною її виникнення – захворювання нерідко є наслідком інфекцій, що передаються статевим шляхом: хламідій, трихомонад, гонококів [17, 18].

Існує два види цервіциту: специфічний та неспецифічний. Специфічний – розвивається через потрапляння статевим шляхом інфекцій: грибка, хламідій, гонореї, трихомоніазу. Неспецифічний – виникає внаслідок порушень мікрофлори у піхві. Ендцервіцит ШМ розвивається унаслідок наявності бактеріального вагінозу, розмноження іншої, умовно-патогенної мікрофлори (аеробної).

Залежно від характеру перебігу захворювання виділяють гострий і хронічний цервіцит. При гострому цервіциті виникають больові відчуття під час статевого акту, наявні слизові або гнійні виділення, диском-

форт унизу живота. Якщо патологія не була виявлена своєчасно або не остаточно вилікувана у гострій стадії, вона переходить у хронічну форму.

При хронічному цервіциті запальний процес переходить на підлеглі сполучні та м'язові тканини. На піхвовій частині ШМ можуть з'являтися псевдоерозії (у результаті розростання циліндричного епітелію). Ознаки хронічного запалення – гіперемія, набряк. Виділення виражені значно слабкіше [19].

У більшості випадків, за своєчасного виявлення та правильного лікування, цервіцит є повністю виліковним. Однак при за давненому процесі можливі ускладнення. Найпоширеніше ускладнення – це хронізація процесу. Хронічний цервіцит гірше піддається лікуванню і може спричинити ускладнення.

Велика кількість бактерій у піхві сприяє підтримці динамічної рівноваги; їхнє співіснування впливає на стан здоров'я чи хворобу. Еубіотична вагінальна мікробіота жінок репродуктивного віку складається здебільшого з різних видів *Lactobacillus* (spp.), які чинять захисну дію шляхом вироблення молочної кислоти, бактеріоцинів, полісахаридів, пептидогліканів і перексиду водню (H_2O_2), знижуючи рН, підвищуючи в'язкість цервіковагінального слизу та перешкоджаючи як адгезії клітин до епітеліальної тканини, так і проникненню вірусів (рис. 1).

Дослідженнями встановлено, що виснаження корисних мікроорганізмів може бути пов'язане з високим ризиком розвитку інфекцій, що передаються статевим шляхом, запальних захворювань органів малого таза [20–22].

На склад вагінального мікробіому можуть впливати численні фактори, включаючи:

- інфекцію ВПЛ та інші інфекції, що передаються статевим шляхом;
- сексуальну активність;
- кількість статевих партнерів;
- використання контрацепції;

- дієту та харчування (насичена жирами дієта та високе глікемічне навантаження);
- паління;
- обмежена фізична активність;
- ожиріння;
- вживання алкоголю;
- вік;
- генетичні та епігенетичні фактори;
- рівень гормонів;
- вагітність;
- порушення роботи імунної системи;
- стрес;
- дію ксенобіотиків, канцерогенів, токсинів та антибіотиків [23].

Було продемонстровано, що мікробіом кишечника опосередковано впливає на кількість *Lactobacillus* у вагінальному мікросередовищі через модуляцію вивільнення естрогену, що може означати існування кишково-вагінальної осі. β -глюкуронідаза та β -глюкозидаза, які виділяють мікроорганізми, приєднуються до естрогену, що приводить до його посиленої реабсорбції у кровообіг [24, 25]. Своєю чергою, нез'язаний естроген досягає репродуктивного тракту жінки, де він активує внутрішньоклітинну передачу сигналів, пов'язану зі збільшенням синтезу глікогену, потовщенням генітального епітелію та виробленням слизу.

Отже, жіночі гормони, включаючи естроген і прогестерон, модулюють вагінальну колонізацію *Lactobacillus* spp. [26]. Більш високі рівні цих гормонів пов'язані з меншим розмаїттям мікробіоти піхви та домінуванням *Lactobacillus*. Взаємозв'язок між рівнями естрогену та кількістю вагінальних *Lactobacillus* відображається у виявленні зниженої кількості *Lactobacillus* у жінок перед менструацією, тобто коли рівень естрогену значно знижується.

Зменшення пулу молочнокислих бактерій пов'язане з переважанням анаеробних бактерій і подальшим ризиком розвитку РШМ. Хоча механізми, що лежать в основі пов'язаного з гормонами мікробного складу піхви, до кінця не вивчені, було припущено, що домінування *Lactobacillus* spp. може бути пов'язано з дозріванням під впливом естрогену вагінального епітелію, виробництвом α -амілази та накопиченням глікогену [27, 28].

Деградація глікогену α -амілазою до простих продуктів, таких, як мальтоза, мальтотріоза, мальтотетраоза та α -декстрини, сприяє росту *Lactobacillus* та утворенню колоній. Повідомлялося, що використання синтетичних гормонів, наприклад контрацептивів, також знижує частоту або рецидиви бактеріального вагінозу.

Своєю чергою, паління, статеві зносини та спринцювання піхви зменшують чисельність *L. crispatus*, збільшують видову різноманітність і підвищують ризик бактеріального вагінозу [29–31].

Наявність бактеріального вагінозу у пацієток є фактором, який підвищує ризик виявлення CIN і РШМ. Бактеріальний вагіноз – це самостійне захворювання, яке характеризується появою піхвових виділень з неприємним запахом за відсутності у них патогенних збудників (*Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Candida albicans*) і ознак запалення слизової оболонки. Цей запальний процес призводить до дефіциту імунного захисту на рівні слизової оболонки піхви та є частим супутником папіломавірусної інфекції [32].

Не викликає сумнівів той факт, що першочергову роль у генезі неопластичних процесів, які відбуваються у клітинах ШМ, відіграє ВПЛ, а саме – його високоонкогенні штами: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73-й та 82-й. Найбільшу небезпеку становить асимптомний перебіг папіломавірусної інфекції, адже відсутність симптомів не зменшує швидкості реплікації вірусу, кількості уражених клітин та ризику неоплазії, а навпаки, збільшує [33].

Крім ризику неоплазії, ВПЛ, так само, як і віруси герпесу другого (генітальний) та п'ятого (цитомегаловірус) типів, може спричиняти запалення шийки матки (цервіцит) та її передракові захворювання (дисплазія).

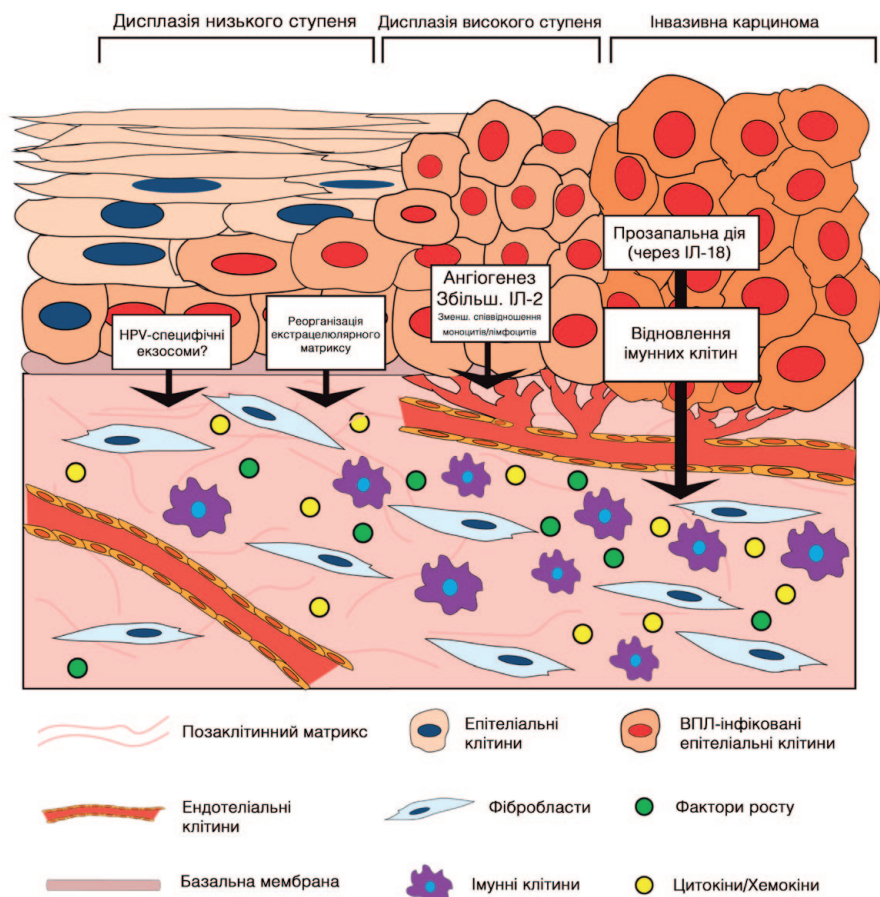


Рис. 2. Вплив ВПЛ-позитивного епітелію на строму [13]

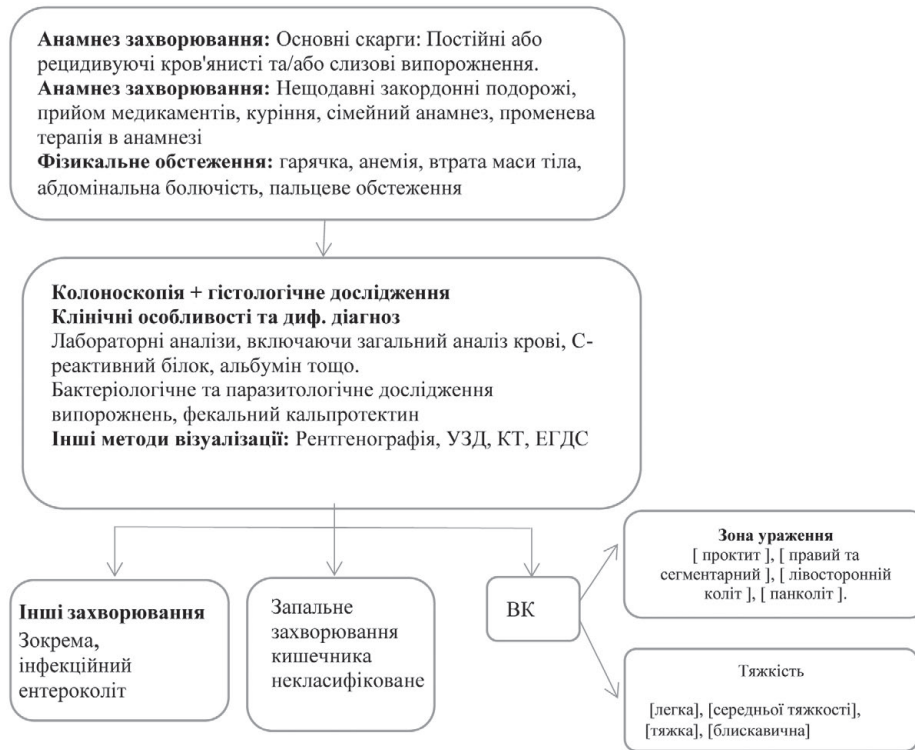


Рис. 3. Діагностичний підхід до виразкового коліту (ВК). Активний лівобічний коліт від легкого до помірного ступеня (не поширюється за межі сигмоподібної кишки) за типом проктиту [40]

Дисплазія – порушення процесу перетворення циліндричного епітелію у сквамозний. Цей процес є нормальним регенеративним механізмом, під час якого відбувається сплюснення органел, зменшення вакуолей та об'єму клітин. Якщо під час такого перетворення вірус проникає у клітину та використовує її для реплікації, то клітина або гине, або трансформується у злоякісну (рис. 2).

Зміни у клітинах ШМ відбуваються не лише на фоні інфікування вірусами або іншими мікробними чинниками, а й за наявності у них змін в окисно-відновних процесах [34, 35].

Зв'язок між запальними захворюваннями кишечника (ЗЗК) і РШМ досі не з'ясований. Щоб дослідити ризик розвитку РШМ, проаналізовано дані деяких досліджень. ЗЗК, що включає виразковий коліт і хворобу Крона, характеризуються хронічним рецидивним запаленням кишечника, яке, вважають, спричинене взаємодією генетичних, екологічних та імунних розладів, що характеризується аномальною і перебільшеною імунною відповіддю у травному тракті та позакишкових тканинах. Ймовірно, це зумовлено факторами навколишнього середовища у генетично сприйнятливих осіб [36].

Згідно з даними нещодавніх досліджень, фактори, що спричиняють розвиток та загострення ЗЗК, такі: спосіб харчування, паління, перенесені операції травного тракту, дисбактеріоз, вживання оральних контрацептивів та нестероїдних протизапальних препаратів. Діагноз ЗЗК встановлюють на підставі результатів даних анамнезу, скарг, наявності характерних ознак ЗЗК під час фізикального огляду, а також типових для ЗЗК результатів ендоскопіч-

них та інших візуалізаційних обстежень (рис. 3) [37–39].

Діагностичні критерії виразкового коліту. Клінічні прояви: постійні або рецидивні слизові або кров'янисті випорожнення або їхня наявність в анамнезі. Результати лабораторних досліджень:

1. Ендоскопічне обстеження: слизова оболонка дифузно уражена, ангиогенез зник, а слизова оболонка груба або зерниста; наявні множинні ерозії, виразки або псевдополіпоз; в основному ураження поширене і на пряму кишку.

2. Барієва клізма: дифузні зміни на поверхні слизової оболонки у формі великих або дрібних гранул і множинні ерозії, виразки або псевдополіпи. Інші ознаки включають зменшення гаустр (симптом «свинцевої труби»), звуження і вкорочення кишечника.

Гістопатологічні ознаки: в активній фазі є дифузна запальна клітинна інфільтрація усіх шарів слизової оболонки, абсцеси у криптах та високий ступінь руйнування келихоподібних клітин. Під час ремісії залишаються структурні зміни залоз (звивистість або розгалуженість) та їхня атрофія. Зазначені зміни зазвичай спостерігаються безперервно від прямої кишки до ротової порожнини [40].

Діагностичні критерії хвороби Крона. Головні ознаки: поздовжня виразка (якщо у тонкій кишці, то частіше у брижовому відділі); симптом «бруківки»; некавернозна епітеліоідно-клітинна гранульома. Вторинні ознаки: великі виразки у травному тракті від неправильної до круглої форми або афти – великі пошкодження травного тракту означають, що ураження анатомічно поширюється більше ніж на один орган, тобто

на верхні відділи травного тракту (стравохід, шлунок, дванадцятипала кишка), тонку і товсту кишку [41].

Як правило, ураження поздовжні, але можуть бути й іншої форми. Захворювання повинно тривати не менше ніж 3 міс. Під час капсульної ендоскопії можуть бути виявлені множинні кільця у складках Керкрінга дванадцятипалої та тонкої кишок.

Необхідно виключити туберкульоз кишечника, хворобу Бехчета, просту виразку, виразку внаслідок використання нестероїдних протизапальних препаратів та інфекційний ентерит [42].

Характерні аноректальні ураження: анальні тріщини, виразки з кавітацією, геморої, періанальні абсцеси, набряклість крипт, тощо. Характерні ураження шлунка та дванадцятипалої кишки: вигляд, схожий на бамбук, заглиблення, що схожі на виїмки.

Діагностичний підхід у випадку хвороби Крона наведений на рис. 4.

ЗЗК зазвичай потребує тривалого лікування, щоб запобігти продовженню або рецидиву активного запалення, яке може бути ускладнене стриктурами, перфорацією і необхідністю хірургічного втручання [43]. В останні десятиліття основними засобами підтримувального лікування стали тіопурини, метотрексат і препарати проти фактора некрозу пухлин (TNF). Ці препарати призначають на ранніх стадіях захворювання і застосовують протягом більш тривалого часу через високу частоту рецидивів після припинення їхнього вживання.

Незважаючи на те що зазначені вище засоби є ефективними для індукції та/або підтримки середнього і тяжкого ЗЗК, збільшення кількості призначень імуносупресивних методів лікування також викликає занепокоєння щодо (довготермінових) побічних ефектів, зокрема опортуністичних інфекцій та злоякісних новоутворень [44]. Хронічне запалення є добре відомим фактором ризику розвитку злоякісних новоутворень, однак, як не парадоксально, імуносупресивні препарати, спрямовані на усунення цього запалення, можуть відігравати роль у розвитку інших типів раку.

Існують різні запропоновані механізми розвитку злоякісних новоутворень у пацієток, які застосовують імуносупресивні препарати, тобто через пригнічений імунний нагляд мутагенних вірусів, канцерогенний вплив самого методу лікування або зниження імунного нагляду за латентними пухлинними клітинами [45].

Про зв'язок між ЗЗК та РШМ вперше було повідомлено у 1994 р., коли дослідники виявили, що у 2 із 366 пацієток із ЗЗК, які отримували лікування азатіоприном, розвинулися інвазивні новоутворення ШМ. Популяційне дослідження також встановило, що ризик РШМ був набагато вищий у пацієток із ЗЗК, ніж у здорових жінок, і використання 5-аміносаліцилової кислоти, стероїдів або імунодепресантів було фактором ризику розвитку РШМ. Дослідження типу «випадок-контроль» продемонструвало, що використання оральних контрацептивів, стероїдів або імунодепресантів може збільшити ризик РШМ у пацієток [46–48].

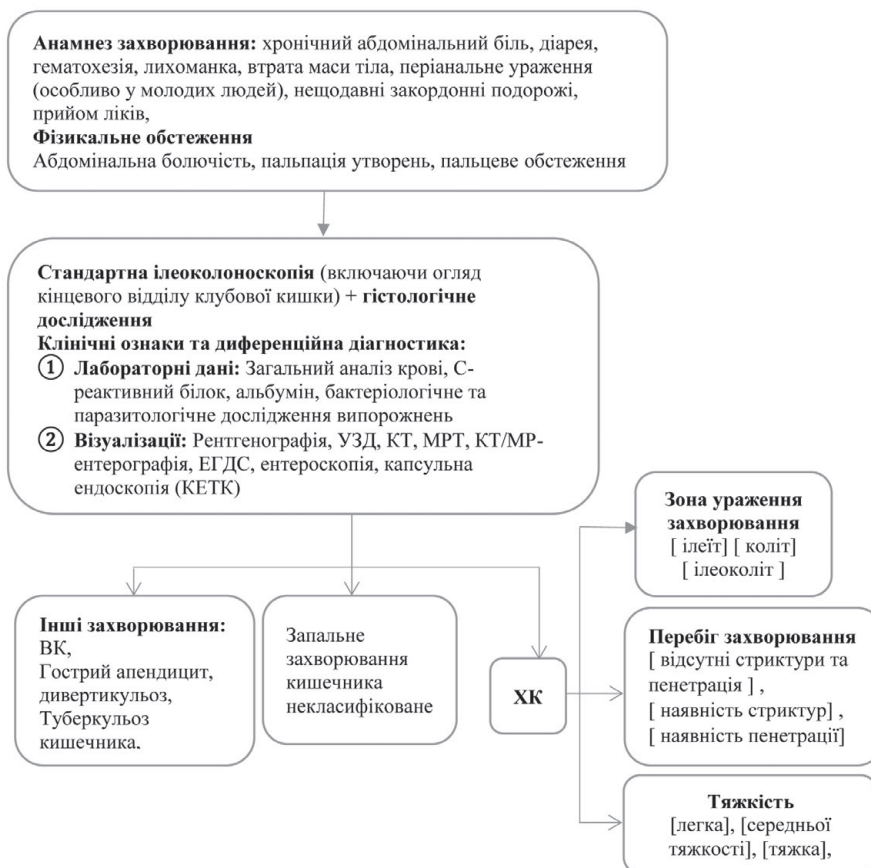


Рис. 4. Діагностичний підхід у випадку хвороби Крона (ХК) [40]

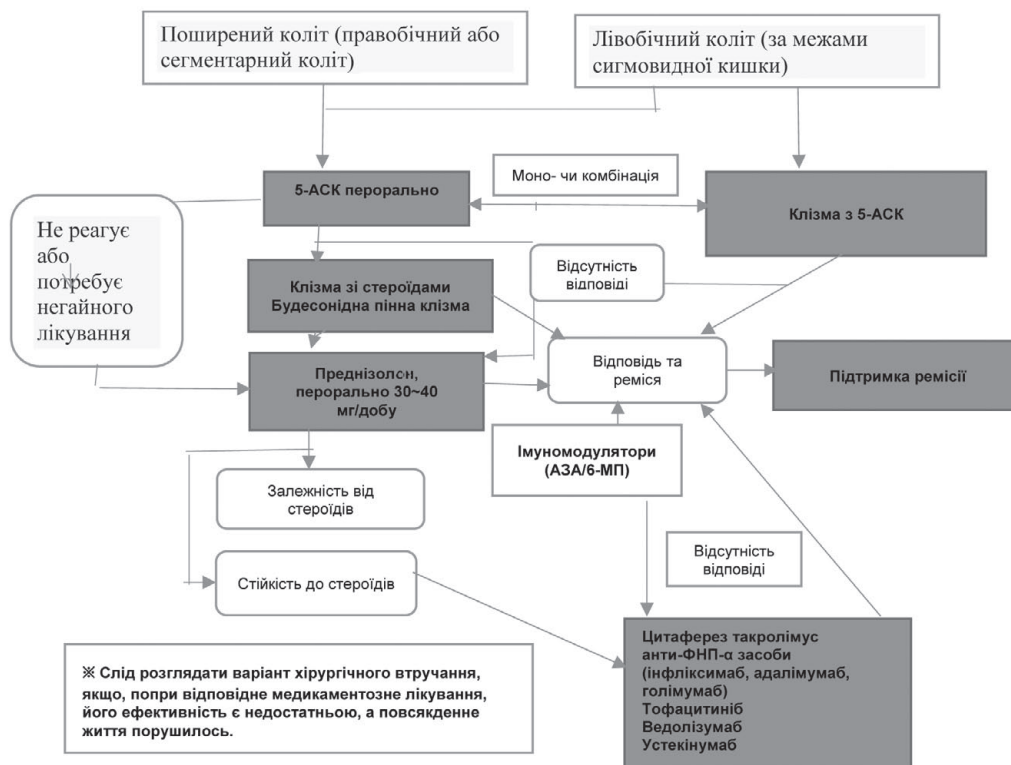


Рис. 5. Індукційна терапія ремісії в активній стадії тотального коліту від легкого до середнього ступеня тяжкості, правобічного або регіонального коліту, для лівобічного типу (за межами сигмоподібної кишки) виразкового коліту [40]

Азатиоприн (АЗА), меркаптопурин (МП) і тіогуанін складають групу препаратів, відомих як тіопурини. У лікуванні ЗЗК АЗА і МП є імуномодулювальними агентами першої лінії, що використовують для індукції та підтримки клінічної ремісії, загоєння фістул і мінімізації впливу стероїдів на пацієнток (рис. 5).

Література про злочасні новоутворення у пацієнток, які отримували тіопурини, значною мірою спирається на серії випадків і ретроспективні дослідження, що ускладнює визначення величини та специфічного характеру ризиків [49, 50]. Однак загально визнано, що імуносупресія є фактором ризику розвитку пухлин, і існує значна кількість доказів того, що тіопурини особливо сприяють канцерогенезу.

Проте, окрім ефекту пригнічення імунітету, існують специфічні характеристики тіопурину, які можуть зумовлювати канцерогенез [51]. Тіопурини діють шляхом включення «несправжніх» тіопуринових нуклеотидів у ДНК, але це непомітно порушує структуру ДНК, перешкоджає реплікації та відновленню ДНК, створює нестабільні пари основ і неоднозначно кодує, спричинюючи мутагенез. У клінічній настанові, заснованій на доказах (2023 р.), рекомендується проводити скринінг на РШМ пацієнткам, які отримують тривалу терапію АЗА або 6-МП [40].

Особливу роль у реалізації протипухлинного захисту на етапі канцерогенезу відіграє стан місцевого імунітету. Цитокіни, виконуючи функції медіаторів, регулюють ступінь імунної відповіді при захворюваннях пухлинної природи. Визначення концентрації

цитокінів у крові дає інформацію про функціональну активність різних типів імунокомпетентних клітин, тяжкість запального процесу, його перехід на системний рівень і прогноз захворювання [21].

Патологічні стани, а саме – запалення та інфекційне пошкодження, стимулюють імунну клітинну відповідь шляхом вивільнення медіаторів, які забезпечують виживання пухлинних клітин і швидке збільшення осередків пухлин паракринним шляхом. Крім того, епігенетичні мутації онкогенів та хромосомні аберації пухлинно-супресорних генів стимулюють продукування пухлинних медіаторів у межах мікрооточення пухлин, що спричинює розвиток неопластичних процесів аутокринним шляхом [22].

Ці два шляхи концентруються в осередках пухлини і призводять до активації латентного сигнального трансдуктора і активатора транскрипції-3 (Stat-3), який є посередником транскрипційної відповіді, що зумовлює виживання та швидкий ріст клітин і ангиогенез. Надлишок цитокінів, які активізують Stat-3 у межах мікросередовища пухлини, таких, як інтерлейкіни (ІЛ) – ІЛ-6, ІЛ-10 і ІЛ-17/23, створює основу сигнальної мережі, що одночасно зумовлює ріст неопластичного епітелію, ініціює запалення і пригнічує антипухлинну імунну відповідь організму [52]. Відповідно аномальна і постійна активація Stat-3 часто спостерігається у злочасних пухлинах епітеліального походження і асоціюється із негативним результатом.

Тому актуальною проблемою гінекології є оптимізація діагностики доброякісних і пердракових проце-

сів ПШМ, асоційованих із цервіцитом, ЗЗК, ВПЛ, за допомогою визначення нових патогенетичних маркерів неопластичної трансформації клітин епітелію.

ВИСНОВКИ

Наявність цервіциту, бактеріального вагінозу у пацієнток з папіломавірусною інфекцією є фактором, який підвищував ризик виявлення цервікальної інтраепітеліальної неоплазії (CIN) і раку шийки матки (РШМ). Цей результат демонструє необхідність подальшого вивчення порушень вагінального біотопу у жінок з папіломавірусною інфекцією і асоційованих з нею CIN і РШМ.

Майбутні дослідження повинні бути зосереджені на опосередкованих мікробіотою імунних і фізіологічних реакціях, пов'язаних з розвитком захворювань, включа-

ючи дисплазію та РШМ. Також необхідна ідентифікація мікробних біомаркерів, що дозволяють передбачити розвиток захворювання та вчасно вжити відповідних заходів для запобігання його прогресуванню.

Одним із головних питань щодо ризику розвитку РШМ є підвищення ризику, пов'язаного з тривалим використанням імуносупресії, оскільки ці методи лікування є основою як індукційної, так і підтримувальної терапії запальних захворювань кишечника (ЗЗК). Незважаючи на занепокоєння, висловлене гастроентерологами та гінекологами щодо потенційного підвищеного ризику розвитку дисплазій шийки матки та, зрештою, РШМ за наявності ЗЗК, досліджень у цій галузі доволі небагато. Хоча уже проведені дослідження надали важливу інформацію та покращили розуміння цього зв'язку.

Інформація про авторів

Хаща Іван Іванович – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства та гінекології, ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; тел.: (050) 516-64-46. *E-mail: ivan.khascha@uzhmu.edu.ua*

ORCID: 0009-0005-5588-6253

Созанська Марія Андріївна – акушер-гінеколог, медичний центр «PLUSMED», м. Ужгород; тел.: (096) 147-68-28. *E-mail: mariasozanskaya@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1205-7915

Міцода Роман Миронович – д-р мед. наук, проф., завідувач, кафедра охорони материнства та дитинства, факультет післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки, ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; тел.: (050) 529-13-36. *E-mail: roman.mitsoda@uzhmu.edu.ua*

ORCID: 0000-0001-7904-9533

Корчинська Оксана Олександрівна – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства та гінекології, ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; тел.: (050) 290-97-58. *E-mail: xena.0474@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-7265-4829

Information about the authors

Khashcha Ivan I. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, SHEI «Uzhhorod National University»; tel.: (050) 516-64-46. *E-mail: ivan.khascha@uzhmu.edu.ua*

ORCID: 0009-0005-5588-6253

Sozanska Maria A. – MD, Obstetrician-Gynecologist, Medical Center «PLUSMED», Uzhhorod; tel.: (096) 147-68-28. *E-mail: mariasozanskaya@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1205-7915

Mitsoda Roman M. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Maternity and Childhood, Faculty of Postgraduate Education and Pre-University Training, SHEI «Uzhhorod National University»; tel.: (050) 529-13-36. *E-mail: roman.mitsoda@uzhmu.edu.ua*

ORCID: 0000-0001-7904-9533

Korchynska Oksana O. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, SHEI «Uzhhorod National University»; tel.: (050) 290-97-58. *E-mail: xena.0474@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-7265-4829

ПОСИЛАННЯ

- Podolsky W. Cervical dysplasia: modern treatment options. *Health Ukr.* 2019;3:21.
- Audirac-Chalifour A, Torres-Poveda K, Bahena-Román M, Téllez-Sosa J, Martínez-Barnetche J, Cortina-Ceballos B, et al. Cervical Microbiome and Cytokine Profile at Various Stages of Cervical Cancer: A Pilot Study. *PLoS One.* 2016;11(4):e0153274. doi: 10.1371/journal.pone.0153274.
- ACOG Committee Opinion No. 754 Summary: The Utility of and Indications for Routine Pelvic Examination. *Obstet Gynecol.* 2018;132(4):1080-3. doi: 10.1097/AOG.0000000000002896.
- Benyuk V, Goncharenko V, Laskava T, Scherba O, Lastovetska L, Nikonyuk T, et al. Features of the vaginal microbiome and functional activity of epithelial cells in cervical intraepithelial neoplasia of the cervix in perimenopausal women. *Women Reprod Health.* 2023;(4):66-73. doi: 10.30841/2708-8731.4.2023.285767.
- Kondratyuk V, Gorban N, Nikitina I, Kondratyuk K. Lesions of the cervix against the background of human papilloma virus infection: aspects of prevention, diagnosis and treatment. *Women Reprod Health.* 2023;(6):68-75.
- Romanenko TG, Dovbriya TV. Papillomavirus Infection of the Genitals (Clinical Lecture). *Health Woman.* 2018;128(2):9-15. doi:10.15574/HW.2018.128.9.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2020;71:209-49. doi: 10.3322/caac.2166.
- World Health Organization. Cervical cancer [Internet]. Geneva: WHO; 2024. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>.
- Arya M, Mittal N, Singh G. Texture-based feature extraction of smear images for the detection of cervical cancer. *IET Computer Vision* 2018;12(8):1049-59. doi: 10.1049/iet-cvi.2018.5349.
- Sharif YH. Clinical correlation of cervical cancer screening using Pap smear test. *J Popul Ther Clin Pharmacol.* 2022;29(1):e1-8. doi: 10.47750/jptcp.2022.892.
- Maleki A, Ahmadnia E, Avazeh A, Mazloomzadeh S, Molaei B, Jalilvand A. Prevalence of Abnormal Papanicolaou Test Results and Related Factors among Women Living in Zanjan, Iran. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(16):6935-9. doi: 10.7314/apjcp.2015.16.16.6935.
- Salibay C, Chen Z, Ma B, Pan H, Hijazi M, Elatir W, et al. High-risk HPV testing improves accuracy in detection of CIN2+ lesions in ASC-H postmenopausal women? An academic hospital experienc-

- es. J Am Soc Cytopathol. 2023;12(1):58-65. doi: 10.1016/j.jasc.2022.08.004.
13. Spurgeon ME, Lambert PF. Human Papillomavirus and the Stroma: Bidirectional Crosstalk during the Virus Life Cycle and Carcinogenesis. *Viruses*. 2017;9(8):219. doi: 10.3390/v9080219.
14. Podolsky W. New treatment options for cervical dysplasia. *Med Aspects Women Health*. 2019;128-129(7-8):42-6.
15. Okunade KS. Human papillomavirus and cervical cancer. *J Obstet Gynaecol*. 2020;40(5):602-08. doi: 10.1080/01443615.2019.1634030.
16. Tsehay B, Afework M. Precancerous lesions of the cervix and its determinants among Ethiopian women: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(10):e0240353. doi: 10.1371/journal.pone.0240353.
17. Simonova NV, Streltsova TR. HPV infection effect on the clinical course of chronic cervicitis. *Ukr J Perinatol Pediatr*. 2020;1(81) doi: 10.15574/PP.2020.81.54.
18. Zhou ZW, Long HZ, Cheng Y, Luo HY, Wen DD, Gao LC. From Microbiome to Inflammation: The Key Drivers of Cervical Cancer. *Front Microbiol*. 2021;12:767931. doi: 10.3389/fmicb.2021.767931.
19. Uzel K, Lakhno I. The possible role of bacterial vaginosis in the pathogenesis of precancerous diseases of the cervix. *Actual Probl Modern Med*. 2020;5:11-19. doi: 10.26565/2617-409X-2020-5-02.
20. Norenhaug J, Du J, Olovsson M, Verstraelen H, Engstrand L, Brusse-laers N. The vaginal microbiota, human papillomavirus and cervical dysplasia: a systematic review and network meta-analysis. *BJOG*. 2020;127(2):171-80. doi: 10.1111/1471-0528.15854.
21. Kyrgiou M, Mitra A, Moscicki AB. Does the vaginal microbiota play a role in the development of cervical cancer? *Transl Res*. 2017;179:168-82. doi: 10.1016/j.trsl.2016.07.004.
22. Kovachev SM. Cervical cancer and vaginal microbiota changes. *Arch Microbiol*. 2020;202(2):323-7. doi: 10.1007/s00203-019-01747-4.
23. Łaniewski P, Ilhan ZE, Herbst-Kralovetz MM. The microbiome and gynaecological cancer development, prevention and therapy. *Nat Rev Urol*. 2020;17(4):232-50. doi: 10.1038/s41585-020-0286-z.
24. Borgdorff H, van der Veer C, van Houdt R, Alberts CJ, de Vries HJ, Bruisten SM, et al. The association between ethnicity and vaginal microbiota composition in Amsterdam, the Netherlands. *PLoS One*. 2017;12(7):e0181135. doi: 10.1371/journal.pone.0181135.
25. Frąszczak K, Barczyński B, Kondracka A. Does Lactobacillus Exert a Protective Effect on the Development of Cervical and Endometrial Cancer in Women? *Cancers (Basel)*. 2022;14(19):4909. doi: 10.3390/cancers14194909.
26. Yang X, Da M, Zhang W, Qi Q, Zhang C, Han S. Role of Lactobacillus in cervical cancer. *Cancer Manag Res*. 2018;10:1219-29. doi: 10.2147/CMAR.S165228.
27. Mitra A, MacIntyre DA, Marchesi JR, Lee YS, Bennett PR, Kyrgiou M. The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next? *Microbiome*. 2016;4(1):58. doi: 10.1186/s40168-016-0203-0.
28. Al-Nasiry S, Ambrosino E, Schlaepfer M, Morré SA, Wieten L, Voncken JW, et al. The Interplay Between Reproductive Tract Microbiota and Immunological System in Human Reproduction. *Front Immunol*. 2020;11:378. doi: 10.3389/fimmu.2020.00378.
29. Belizário JE, Faintuch J, Garay-Malpartida M. Gut Microbiome Dysbiosis and Immunometabolism: New Frontiers for Treatment of Metabolic Diseases. *Mediators Inflamm*. 2018;2018:2037838. doi: 10.1155/2018/2037838.
30. Taghinezhad-SS, Keyvani H, Bermúdez-Humarán LG, Donders GGG, Fu X, Mohseni AH. Twenty years of research on HPV vaccines based on genetically modified lactic acid bacteria: an overview on the gut-vagina axis. *Cell Mol Life Sci*. 2021;78(4):1191-206. doi: 10.1007/s00018-020-03652-2.
31. So KA, Yang EJ, Kim NR, Hong SR, Lee JH, Hwang CS, et al. Changes of vaginal microbiota during cervical carcinogenesis in women with human papillomavirus infection. *PLoS One*. 2020;15(9):e0238705. doi: 10.1371/journal.pone.0238705.
32. Di Paola M, Sani C, Clemente AM, Iossa A, Perissi E, Castronovo G, et al. Characterization of cervico-vaginal microbiota in women developing persistent high-risk Human Papillomavirus infection. *Sci Rep*. 2017;7(1):10200. doi: 10.1038/s41598-017-09842-6.
33. Dahoud W, Michael CW, Gokozan H, Nakanishi AK, Harbhajanka A. Association of Bacterial Vaginosis and Human Papilloma Virus Infection With Cervical Squamous Intraepithelial Lesions. *Am J Clin Pathol*. 2019;152(2):185-9. doi: 10.1093/ajcp/azq221.
34. Romanenko TG, Dovbnia TV. Papillomavirus Infection of the Genitals (Clinical Lecture). *Health Woman*. 2018;128(2):9-15. doi: 10.15574/HW.2018.128.9.
35. Krutikova EI, Gromova AM. Quantitative papillomavirus load of the mucous membrane of the cervix in cervical intraepithelial neoplasia as a criterion for the effectiveness of complex preoperative therapy. *Coll Sci Works Assoc Obst Gynecol Ukr*. 2019;40(2):151-5.
36. Barros MR Jr, de Melo CML, Barros MLCMGR, de Cássia Pereira de Lima R, de Freitas AC, Venuti A. Activities of stromal and immune cells in HPV-related cancers. *J Exp Clin Cancer Res*. 2018;37(1):137. doi: 10.1186/s13046-018-0802-7.
37. Li M, Yang QF, Cao Q, Tang J, Gao Y, Zhi M, et al. High-risk human papilloma virus infection and cervical neoplasm in female inflammatory bowel disease patients: a cross-sectional study. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2019;7(5):338-44. doi: 10.1093/gastro/goy053.
38. Kim J, Jo H, Ha MC, Kim H, Lee JK, Han JH, et al. Elevated risk of cervical cancer in elderly women with incident ulcerative colitis in South Korea. *Sci Rep*. 2023;13(1):8323. doi: 10.1038/s41598-023-33476-6.
39. Jung YS, Han M, Park S, Kim WH, Cheon JH. Cancer Risk in the Early Stages of Inflammatory Bowel Disease in Korean Patients: A Nationwide Population-based Study. *J Crohns Colitis*. 2017;11(8):954-62. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx040.
40. Kharchenko NV, Dorofeev AE, Zakharash MP. Evidence-based clinical guidelines «Inflammatory bowel diseases». In: Ministry health protection of Ukraine. Kyiv: State company «State expert center ministry of health protection of Ukraine»; 2023, p. 11-23.
41. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020;14(1):4-22. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz180.
42. Goetgebuuer RL, Kreijne JE, Aitken CA, Dijkstra G, Hoentjen F, de Boer NK, et al. Increased Risk of High-grade Cervical Neoplasia in Women with Inflammatory Bowel Disease: A Case-controlled Cohort Study. *J Crohns Colitis*. 2021;15(9):1464-73. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab036.
43. Brunner A, Kruijs W, Schönmig-Markieffka B, Morgenstern J, Engels M, Büttner R, et al. Prevalence of abnormal Pap smear results in inflammatory bowel disease: a prospective study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2022;148(11):3071-9. doi: 10.1007/s00432-021-03909-8.
44. Kim J, Jung JH, Jo H, Kim MH, Kang DR, Kim HM. Risk of uterine cervical cancer in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Gastroenterol*. 2023;58(12):1412-21. doi: 10.1080/00365521.2023.2238101.
45. Walker CH, Gaidos KJK. Beyond pregnancy, women's health in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2019;35(4):288-95. doi: 10.1097/MOG.0000000000000552.
46. Loopik DL, Int'Hout J, Melchers WJG, Massuger LFAG, Bekkers RLM, Siebers AG. Oral contraceptive and intrauterine device use and the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade III or worse: a population-based study. *Eur J Cancer*. 2020;124:102-09. doi: 10.1016/j.ejca.2019.10.009.
47. Rungoe C, Simonsen J, Riis L, Frisch M, Langholz E, Jess T. Inflammatory bowel disease and cervical neoplasia: a population-based nationwide cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(4):693-700.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2014.07.036.
48. Allegretti JR, Barnes EL, Cameron A. Are patients with inflammatory bowel disease on chronic immunosuppressive therapy at increased risk of cervical high-grade dysplasia/cancer? A meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(5):1089-97. doi: 10.1097/MIB.0000000000000338.
49. Timmer A, Patton PH, Chande N, McDonald JW, MacDonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(5):CD000478. doi: 10.1002/14651858.CD000478.pub4.
50. Wilson A, Jansen LE, Rose RV, Gregor JC, Ponich T, Chande N, et al. HLA-DQA1-HLA-DRB1 polymorphism is a major predictor of azathioprine-induced pancreatitis in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(5):615-20. doi: 10.1111/apt.14483.
51. Kakuta Y, Kawai Y, Okamoto D, Takagawa T, Ikeya K, Sakuraba H, et al. NUDT15 codon 139 is the best pharmacogenetic marker for predicting thiopurine-induced severe adverse events in Japanese patients with inflammatory bowel disease: a multicenter study. *J Gastroenterol*. 2018;53(9):1065-78. doi: 10.1007/s00535-018-1486-7.
52. Liu C, Li J, Shi W, Zhang L, Liu S, Lian Y, et al. Progranulin Regulates Inflammation and Tumor. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*. 2020;19(2):88-102. doi: 10.2174/1871523018666190724124214.

Стаття надійшла до редакції 08.03.2024. – Дата першого рішення 13.03.2024. – Стаття подана до друку 17.04.2024