

Національний консенсус щодо ведення пацієнок з цервікальними інтраепітеліальними неоплазіями, зумовленими папіломавірусною інфекцією

Робоча група:

- **Запорожан В.М.** – модератор, президент Асоціації акушерів-гінекологів України, д-р мед. наук, професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, ректор Одеського національного медичного університету;
- **Камінський В.В.** – модератор, д-р мед. наук, професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства, гінекології та репродуктології НМАПО імені П.Л.Шупика, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Акушерство та гінекологія», директор Київського міського центру репродуктивної та перинатальної медицини;
- **Свинцицький В.С.** – модератор, д-р мед. наук, Національний інститут раку (Київ); головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Онкогінекологія»;
- **Бенюк В.О.** (Київ);
- **Волошина Н.М.** (Запоріжжя);
- **Гончаренко В.М.** (Київ);
- **Кишакевич І.Т.** (Івано-Франківськ);
- **Ковальчук І.В.** (Київ);
- **Корнацька А.Г.** (Київ);
- **Марічереда В.Г.** (Одеса);
- **Нагорна В.Ф.** (Одеса);
- **Потапов В.А.** (Дніпро);
- **Пирогова В.І.** (Львів);
- **Ревенько О.А.** (Київ);
- **Суменко В.В.** (Київ);
- **Суслікова Л.В.** (Київ);
- **Чайка К.В.** (Київ);
- **Шалько М.Н.** (Київ);
- **Щербина М.О.** (Харків).

Патологічні процеси шийки матки (ШМ) набувають особливої ваги як у клінічній практиці лікаря акушера-гінеколога, так і в аспекті охорони здоров'я в цілому. Їхня частота надзвичайно висока і не має тенденції до зниження. Своєчасне виявлення та адекватне лікування як фонових процесів, так і передракових захворювань ШМ дозволяє попередити виникнення раку (РШМ). Саме тому проблема ранньої діагностики та лікування патологічних станів ШМ щодо репродуктивного здоров'я пацієнок має особливе значення, оскільки відсутність симптомів наявності даного захворювання зумовлює його прогресування. Особливо у сучасному емансипованому світі, коли чоловіки часто поступаються жінці місцем у забезпеченні сім'ї та вихованні дітей.

Багаточисельні дослідження морфологів, онкологів, гінекологів та імунологів свідчать, що до факторів ризику розвитку РШМ належать ДНК-вмістні віруси, такі, як віруси папіломи людини (ВПЛ), які є для цієї патології етіотропним фактором.

Неінтегрована форма інфекції характеризується продукцією непошкоджених вірусних часточок, і саме тоді папіломавірусна інфекція (ПВІ) буває безсимптомною та надзвичайно патогенною.

На сьогодні доведено, що вірусна інфекція може залишатися латентною протягом декількох років, при цьому її наявність підвищує ризик розвитку РШМ у середньому у 300 разів за персистенції штамів високого канцерогенного ризику [4, 5, 7].

У 10% хворих з фоновими процесами (захворюваннями) ШМ діагностують ПВІ. Тому питання стосовно ПВІ заслуговує особливої уваги, оскільки наявність вірусного чинника відносить хворих до групи підвищеного ризику з розвитку РШМ. За численними даними літератури, у 50–84% випадків інфекція ВПЛ та рак поєднуються.

ПВІ можна віднести до захворювань, які впливають на демографічний показник країни, позаяк ПВІ передається

статевим шляхом. У разі вагітності у зв'язку зі змінами імунітету латентна ПВІ переходить в активний стан і прискорює пухлинну трансформацію епітелію шийки матки. Також можливе інфікування під час вагітності та пологів. Як правило, страждають молоді дівчата і чоловіки віком 20–30 років, які потрапляють до лікаря-онколога у задованому стані, позаяк перехід у злоякісну форму відбувається повільно й практично непомітно для хворого.

Тому у даному документі представлено основні відомості щодо симптомів ПВІ та викладено рекомендації щодо тактики ведення пацієнтів з метою попередження онкозахворюваності у жінок, у яких виявлено цю інфекцію.

Визначення

Папіломавірусна інфекція – це процес, який спричинено вірусом папіломи людини (ВПЛ, HPV – Human papilloma virus), що має здатність до реплікації у людському організмі. Як і решта представників папіломавірусів, він має властивість інфікувати кератиноцити шкіри або слизової оболонки. Більшість відомих типів ВПЛ спричинюють захворювання, що мають асимптомний перебіг, проте деякі з них зумовлюють часті утворення папілом, кератозів, бородавок, а також розвиток злоякісних новоутворень.

Епідеміологія

Захворювання ШМ посідають провідне місце у структурі патології репродуктивної системи і виявляються у 15–20% жінок дітородного віку та у 5–9% жінок менопаузального віку. Навіть випадки доброякісних фонових процесів з усієї кількості звернень по гінекологічну допомогу становлять, за різними даними, 35–80%.

Щорічно у світі реєструють близько півмільйона жінок, які захворіли на РШМ, і до 270 тис. із них помирають протягом першого року після встановлення діагнозу. РШМ посідає друге місце у структурі гінекологічних онкологічних

захворювань у країнах Європейського Союзу (ЄС). Щорічно в ЄС констатують близько 33 000 нових випадків РШМ і до 15 000 випадків смертей від цього захворювання [1]. Захворюваність на РШМ в Україні значно перевищує світові статистичні дані (11,04 проти 7,94 на 100 тис. жінок), а показники смертності перевищують світові майже у 2 рази (4,9 проти 3,2 на 100 тис. жінок).

Щодо поширеності ВПЛ-інфекції, то сьогодні вона є найбільш поширеною у всьому світі – глобальний показник становить 11,7%. Згідно з епідеміологічними дослідженнями, щонайменше 95% випадків плоскоклітинного РШМ містять ДНК ПВЛ. У світовому масштабі близько 630 млн осіб інфіковані ВПЛ [8, 10, 12]. Важливо наголосити, що пік ПВІ припадає на вікову групу 20–25 років, тобто на період репродуктивної та статевої активності жінок. При цьому найчастіше виявляють 5 високоонкогенних генотипів ВПЛ: ВПЛ-16 (47%), ВПЛ-18 (29%), ВПЛ-52 (9%), ВПЛ-31 (8%) і ВПЛ-58 (7%) [2].

Цю інфекцію розглядають як одну з головних причин передраку і РШМ. Дані епідеміологічних досліджень, що встановили зв'язок між ВПЛ і РШМ, були опубліковані у 1990-х роках [2, 6, 7, 9]. За даними ВООЗ (1986), розвиток плоскоклітинного та залозистого РШМ тісно пов'язують з нерозбірливою статевою поведінкою, яка супроводжується частою зміною статевих партнерів та впливом інфекційних агентів, що передаються статевим шляхом.

Етіологія

Доведено, що основною причиною розвитку РШМ (72–90% випадків) є персистувальна ВПЛ-інфекція. Збудником ПВІ є ДНК-вмісний вірус, який належить до роду Alpha papillomavirus сімейства Papillomaviridae, який уражує базальні мембрани слизових оболонок.

Клітини ВПЛ розрізняють за генетичною послідовністю зовнішнього капсидного білка L1. Більше 30 штамів ВПЛ інфікують генітальний тракт. Сьогодні відомі типи ВПЛ високого, потенційно високого і низького онкогенного ризику. До ВПЛ низького ризику належать 6, 11, 34, 35, 40, 42, 43, 44, 54, 55, 61, 62, 70, 71, 74-й типи. До потенційно високого ризику – 26, 53, 66-й типи. До ВПЛ високого ризику належать 16, 18, 31, 33, 45, 51, 52, 58, 59, 39-й типи [1, 3, 4].

Однією з причин, що зумовлює виникнення патології ШМ, є штучні аборти, що призводять до травматизації, нейроендокринних порушень та інфекцій, які неопосередковано впливають на незрілий (неповноцінний) епітелій ШМ. До виникнення патології ШМ можуть призвести й запальні захворювання жіночих статевих органів – одна з актуальних медичних проблем, що суттєво впливає на здоров'я мільйонів жінок дитородного віку. Важливу роль у захворюваності ВПЛ відіграє ранній початок статевого життя, число статевих партнерів, довготривале вживання оральних контрацептивів, безплідність, ожиріння, паління.

Жінка, яка палить, належить до групи підвищеного ризику щодо розвитку передраку і РШМ. Дослідники G.I. Rzepka та співавтори (1993), S.E. Waggoner та співавтори (1994) встановили, що нікотин накопичується у цервікальному слизі пропорційно його вмістові у крові. Його звичайні концентрації не спричиняють патологічного впливу, але відзначений селективний мітогенний ефект нікотину на клітини ектоцервіксу, а особливо, коли вони ураженні ВПЛ.

Є дані, що кожна третя сексуально активна жінка має різноманітні форми клінічних проявів ураження ПВІ. Найбільш часто (95% випадків) ВПЛ локалізується у перехідній зоні ШМ, де виникає неоплазія епітелію ШМ. ВПЛ впливає на патологічну проліферацію циліндричного епітелію. Високоонкогенні типи ПВІ є основною етіопатогенетичною причиною розвитку неоплазій ШМ. ВПЛ вбудову-

ються у геном базальних клітин епітелію і порушують їхню генетичну стабільність, що зумовлює виникнення РШМ.

Процеси, що сприяють відновленню ділянок ШМ та утворенню і росту резервних клітин епітелію, залежать від багатьох факторів. Прямо чи опосередковано, але на стан ШМ впливають: вік, запальні процеси та їхній характер, інфекції, гормональний та імунний стан організму. До факторів, які збільшують ризик виникнення патології ШМ, належать порушення гормонального та імунного стану, менструального циклу, аборти, запальні процеси статевих органів та інше, особливо на фоні інфікованості ПВІ.

Діагностика

Проблема діагностики і лікування передпухлинних і пухлинних захворювань ШМ, асоційованих з ВПЛ, в останні роки набула особливої актуальності у зв'язку з різким зростанням захворюваності на РШМ, високим онкогенним потенціалом вірусу, неефективністю традиційної терапії і відсутністю специфічної противірусної терапії.

Особливістю ВПЛ-інфекції є той факт, що через епітеліофільність вірусу його не виявляють у крові, а вироблення антиглі імунною системою спостерігається далеко не у всіх інфікованих у зв'язку з нездатністю організму забезпечити тривалий і надійний імунітет за дуже низького рівня антитіл [1, 3–5]. Як наслідок, ДНК ВПЛ тривалий час зберігається в епітелії ШМ, що призводить до атиполої трансформації епітеліальних клітин. У результаті до 88% хворих з неоплазіями епітелію ШМ мають цитологічні ознаки ВПЛ, а інфікування клітини у 80,2% випадків знаходиться саме в зоні трансформації [2, 3].

Філософія цервікального скринінгу базується на «трех китах»: цитології з ВПЛ-тестуванням, кольпоскопії та гістології. ПаП-тест – найчастіше використовується у різних країнах світу. Це найуспішніший та найдешевший тест в історії медицини, що може завчасно попередити всі типи РШМ при правильному його виконанні.

Скринінг на патологію ШМ є способом запобігання розвитку онкологічного процесу шляхом виявлення і лікування патологічних змін епітелію ШМ жінок, у яких, якщо їх не лікувати, може розвинути інвазивний РШМ. За своєчасного виявлення цих змін та лікування жінки, розтлумачення їй про засоби профілактики та необхідності регулярного спостереження у лікаря, то від РШМ її можна вберегти [15]. На жаль, до цього часу недостатньо застосовуються можливості цитологічного скринінгу, оскільки він надалі залишається опортуністичним, тобто обстеженням за зверненням. Систематичний скринінг дозволяє попередити до 80% випадків виникнення РШМ, як доведено у багатьох країнах Євросоюзу.

Інструментальний метод

Клінічні прояви патології ШМ чітко визначаються при вагінальному дослідженні за допомогою простої та розширеної кольпоскопії.

Кольпоскопія дає клініцисту можливість огляду статевих шляхів (тканин) під збільшенням від 8 до 40 разів. Використання тесту з 3% оцтовою кислотою забезпечує виявлення атиполої ацето-білого епітелію (АБЕ). Наявність АБЕ – це важливий кольпоскопічний тест, який використовується в останніх Міжнародних кольпоскопічних термінологіях (Рю-де-Жанейро, 2011). Певні епітеліальні зміни у пошкоджених зонах епітелію, тобто субклінічні зміни (пошкодження), які містять добре окреслені білі плями, зернисті або гладенькі поверхні та судинні зміни, допомагають знайти місце для подальшого цитологічного обстеження та біопсії.

Кольпоскопія – важливий метод поглибленої діагностики патологічних змін епітелію ШМ. У багатьох країнах кольпоскопія не використовується для скринінгу РШМ. Також вона потребує спеціальної підготовки та практичного досвіду

лікаря, щоб уникнути похибок у діагностиці та лікуванні патологічних станів ШМ.

При візуальному методі діагностики патології ШМ також використовують пробу Шиллера – нанесення водного розчину Люголя на ШМ. Клітини епітелію ШМ, які містять глікоген, забарвлюють у коричневий колір. За наявності захворювань ШМ кількість глікогену скорочується і відповідно зменшується всмоктування. Ці зони трактуються як Люголь-негативні зони. При їхньому виявленні треба проводити поглиблене обстеження – кольпоскопія та ВПЛ-тест за показаннями. Під час проведення розширеної кольпоскопії відбувається вивчення стану покривного епітелію ШМ та піхви, а також тих ділянок, які мають патологічні зміни.

Про наявність ПВІ свідчать наступні зміни кольпоскопічної картини:

- ацето-білий епітелій;
- гострокінцеві та плоскі кондиломи;
- залози з обідками. Там, де розташовуються вивідні протоки залоз, з'являються обідки ацето-білого (диспластичного метаплазованого) епітелію, що може свідчити про персистенцію ВПЛ. У такому випадку обов'язково має бути здійснена прицільна біопсія для гістологічного дослідження, щоб виключити наявність раку;
- атипів судини і атипів зони трансформації;
- мозаїка;
- пунктація (згідно з сучасною термінологією, 2011);
- кератоз (лейкоплакія);
- йоднегативні ділянки епітелію.

З патологічно зміненої ділянки обов'язково слід зробити забір матеріалу для цитологічного і в подальшому – за показаннями – гістологічного дослідження.

Міжнародна класифікація кольпоскопічних термінів, прийнята на VII Всесвітньому конгресі з патології шийки матки і кольпоскопії (Рим, 1990)

- I. Нормальні кольпоскопічні ознаки:
 1. Сквामозний багатошаровий епітелій.
 2. Циліндричний епітелій.
 3. Нормальна зона трансформації.
- II. Аномальні кольпоскопічні ознаки:
 - A. У межах зони трансформації:
 1. Ацето-білий епітелій:
 - а) плоский;
 - б) мікропапілярний або мікрозвивистий.
 2. Пунктація.
 3. Мозаїка.
 4. Кератоз (лейкоплакія).
 5. Йоднегативний епітелій.
 6. Атипів судини.
 - B. Поза зоною трансформації (ектоцервікс, піхва).
 1. Ацето-білий епітелій:
 - а) плоский;
 - б) мікропапілярний або мікрозвивистий.
 2. Пунктація.
 3. Мозаїка.
 4. Лейкоплакія.
 5. Йоднегативний епітелій.
 6. Атипів судини.
- III. Підозра на інвазивний рак при кольпоскопії.
- IV. Незадовільна кольпоскопія:
 1. Межа багатошарового плоского епітелію не візуалізується.
 2. Виразене запалення або атрофія.
 3. Цервікс не візуалізується.
- V. Змішані ознаки:
 1. Ацето-небіла мікропапілярна поверхня.

2. Екзофітна кондилома.
3. Запалення.
4. Атрофія.
5. Виразка.
6. Інші.

Кольпоскопічна класифікація патологічних процесів шийки матки (Коханевич Є.В., Ганіна К.В. та ін. 1967,1997)

- I. Доброякісні (фонові) патологічні процеси:
 1. Ектопія циліндричного епітелію:
 - а) дисгормональна;
 - б) посттравматична.
 2. Доброякісна зона трансформації (зона доброякісної метаплазії):
 - а) незакінчена зона трансформації;
 - б) закінчена зона трансформації.
 3. Запальні процеси шийки матки:
 - а) екзоцервіцит;
 - б) ендцервіцит.
 4. Справжня ерозія.
 5. Доброякісні поліпоподібні утворення.
 6. Ендометріоз шийки матки.
- II. Передракові стани шийки матки:
 1. Проста лейкоплакія.
 2. Поля дисплазії:
 - а) багатошарового сквामозного епітелію;
 - б) метаплазованого призматичного епітелію.
 3. Папілярна зона дисплазії:
 - а) багатошарового сквामозного епітелію;
 - б) метаплазованого призматичного епітелію.
 4. Передпухлинна зона трансформації.
 5. Кондиломи.
 6. Передракові поліпи.
- III. Преклінічний рак шийки матки:
 1. Проліферувальна лейкоплакія.
 2. Поля атипичного епітелію.
 3. Папілярна зона атипичного епітелію.
 4. Зона атипичної трансформації.
 5. Зона атипичної васкуляризації.
- IV. Клінічно виражений рак:
 1. Екзофітна форма.
 2. Ендофітна форма.
 3. Змішана форма.

Міжнародна класифікація кольпоскопічних термінів (IFCPC, Ріо-де-Жанейро, 2011)

- I. Загальні положення:
 1. Адекватна/неадекватна картина (з наведенням причини: об'єктивне оцінювання ШМ утруднене через запалення, кровотечу, рубцеві зміни та ін.).
 2. Межа між багатошаровим плоским та циліндричним епітелієм (візуалізується повністю, частково, не візуалізується).
 3. ЗТ I, II, III типу.
- II. Нормальні кольпоскопічні картини:
 1. Багатошаровий плоский епітелій (зрілий, атрофічний).
 2. Циліндричний епітелій (ектопія).
 3. Метаплазований епітелій (наботові кісти, відкриті залози – крипти).
 4. Децидуоз (при вагітності).
- III. Аномальні кольпоскопічні картини:
 1. Загальні принципи:
 - а) локалізація ураження (у межах чи поза ЗТ відповідно до циферблату);
 - б) розміри ділянки ураження (у відсотковому співвідношенні з ендцервіксом).

2. Ступінь I (слабовиражене ураження):

- а) тонкий ацето-білий епітелій з нерівними нечіткими контурами:
 - ніжна мозаїка;
 - ніжна пунктація.

3. Ступінь II (виражене ураження):

- а) щільний ацето-білий епітелій з чіткими контурами;
 б) швидке побіління;
 в) ацето-білий щільний обідок навколо відкритих залоз (крипт):
 - груба мозаїка;
 - груба пунктація;
 - всередині ураження – контури більш щільної ацето-білої ділянки;
 - ознака горбкуватості (гребені).

4. Неспецифічні ознаки:

- а) лейкоплакія;
 б) ерозія;
 в) зафарбовані розчином Люголя (проба Шиллера):
 - йодпозитивні;
 - йоднегативні.

IV. Підозра на інвазію:

1. Атипові судини. Додаткові ознаки: «ламкі» судини, нерівна поверхня, екзофітне ураження, ділянки некрозу та виразок.

V. Інші кольпоскопічні картини:

1. Вроджена ЗТ.
2. Стеноз. Кондиломи.
3. Уроджені аномалії.
4. Поліпи.
5. Наслідки раніше проведеного лікування.
6. Запалення.
7. Ендометриоз.

Лабораторна діагностика

Перший етап скринінгу на патологію ШМ – це цитологічне дослідження. Дану процедуру може виконувати лікар загальної практики або навіть медична сестра після спеціальної підготовки та тренінгу. Тому що від правильного забору матеріалу для цитологічного дослідження залежить не тільки якість діагностики, а навіть здоров'я жінки. Матеріал для цитологічного дослідження потрібно брати з поверхні ШМ, зони трансформації та каналу ШМ. Це дозволяє цитологу оцінити епітелій ШМ і виявити наявність інтраепітеліальних уражень різного ступеня злоякісності.

Батьком цервікальної цитології вважають Дж. Папаніколау, який опублікував у 1928 р. статтю «Нова діагностика раку». У ній він описав тестування, що дозволяє виявляти РШМ на ранніх стадіях. У 1943 р. спільно з Гербертом Траутом він видав монографію «Діагностика раку тіла матки на основі мазка, взятого з піхви». У книзі була описана методика цитологічних досліджень із застосуванням методу фарбування, який до сьогодні пов'язують з його ім'ям – фарбування за Папаніколау. Це стало основою для створення скринінгових програм у наступному десятилітті в різних країнах світу. Упровадження цих програм дозволило знизити захворюваність і смертність від РШМ на 50–80% (70) [12].

Скринінг на патологію ШМ не є тестом на рак. Він виявляє можливі порушення або зміни у клітинах, які можуть переродитися у рак, якщо цьому не запобігти. Більшість змін, виявлені при скринінгу РШМ, успішно лікуються. Якість отримання цитологічного матеріалу та точність лабораторних висновків за даними мікроскопії мазків є важливим компонентом скринінгового тесту.

Однак широке використання традиційної цитології має деякі недоліки, а саме:

- високий відсоток отримання неякісних мазків, що вимагають повторного забору матеріалу;

- складності якісного оцінювання клітинного матеріалу (мала кількість або надлишок клітин, нашарування, механічне пошкодження клітин, неправильна фіксація, присутність клітинних елементів крові, елементів запалення).

Усе це зумовлює ймовірність несвоечасного виявлення клітин з передраковими змінами через наявність рясного фону або некоректної оцінки характеру змін внаслідок нашарування клітин та інших факторів впливу. Діагностична чутливість цитологічного методу у середньому становить близько 60%, а це означає, що у 40% випадків результати не відповідають ступеню наявних змін (є хибнонегативними).

Так, у 1996 р. у США була вперше представлена методика рідинної цитології (liquid based cytology – LBC). Відмінністю даного методу від традиційного є те, що зібрані клітини епітелію ШМ вміщують у спеціальне рідке середовище і направляють у лабораторію, де мазок готується спеціальним обладнанням і потім проводиться його фарбування. Рідинна цитологія дозволяє усунути деякі недоліки традиційної цитології. Це, у свою чергу, сприяє підвищенню діагностичної чутливості цитологічного скринінгу.

Відмінні риси методу рідинної цитології:

- зберігається увесь зразок, отриманий з ШМ;
- волога фіксація у консервувальній рідині посилює чіткість клітинних структур і виключає появу артефактів під час висушування на повітрі;
- можливість отримання тонкого репрезентативного моношарового препарату, що дозволяє своєчасно виявити поодинокі клітини з передраковими змінами і обґрунтувати додаткове обстеження;
- можливість готувати додаткові препарати (до п'яти), якщо перший виявився незадовільним. Метод дозволяє зберігати зразки тривалий час: 4 тиж – у контейнері та 6 тиж – в умовах холодильника;
- зменшується кількість непридатних для оцінювання препаратів;
- підвищується чутливість до легких форм неоплазій;
- підвищується специфічність загального цитологічного методу;
- зразок може бути використаний для проведення допоміжних досліджень: виявлення інфікування ВПЛ, визначення маркерів проліферації p16/Ki67 та інших маркерів.

Клініцисту необхідно враховувати, що якість цитологічного дослідження стосовно забезпечення ефективності вторинної профілактики (незалежно від того, який метод приготування мазка використовується) залежить від:

- а) суворого дотримання правил підготовки пацієнтки до цитологічного скринінгу;

- б) особливостей отримання повноцінного матеріалу [10]. Ефективність ПАП-тесту традиційного залежить від підготовки пацієнтки, якісного відбору матеріалу гінекологом, правильним нанесенням на скло, адекватної та своєчасної вологої фіксації, правильного забарвлення препаратів та правильної інтерпретації цитологом клітинних змін.

Найбільш ефективним у світі визнано фарбування мазків за Папаніколау, позаяк саме поліхромні фарбники дозволяють добре профарбувати структури цитоплазми та ядра.

Одним з факторів, що забезпечує(ють) ефективність цитологічного дослідження у рамках цервікального скринінгу, є направлення на аналіз, у якому зазначають паспортні дані пацієнтки, клінічний діагноз, дату останньої менструації або тривалості менопаузи, проведене лікування (замісна гормональна терапія, вживання оральних контрацептивів). Усі ці дані дозволять адекватно оцінити характер змін епітелію ШМ і зробити об'єктивний цитологічний висновок. У лабораторії цитолог у першу чергу оцінює повноцінність матеріалу. Згідно з критеріями повноцінного для інтерпретації мазка є

наявність 8000–12 000 клітин плоского епітелію для традиційної цитології або 5000 – для рідинної. При цьому обов'язковою є умова наявності не менше 10 клітин циліндричного та метаплазованого епітелію. Після оцінювання препарату цитолог на підставі характеру клітинних змін формує цитологічний висновок відповідно до прийнятих класифікацій [12].

Сьогодні існує кілька класифікацій:

- для цитологічного обстеження за Папаніколау (класифікація CIN) використовується термінологічна система Бетесда (The Bethesda system, TBS). Класифікація прийнята у 1988 р. у місті Бетесда (Меріленд, США). Доповнена та частково змінена у 2001, 2006, 2012 рр. Остання редакція проведена у 2014 р. Дана класифікація рекомендована в усьому світі як найбільш оптимальна система видачі цитологічних заключень. Вона визначає дворівневу систему обліку для плоскоклітинних інтраепітеліальних уражень (LSIL і HSIL), які відзеркалюють біологію змін, що відбуваються за наявності ПВІ: продуктивну (епісомальну), що відповідає LSIL, та інтегровану, що відповідає HSIL.
- для гістологічних препаратів: класифікація ВООЗ, класифікація CIN.

На сьогодні основними світовими рекомендаціями у цитологічному скринінгу рекомендовано видавати цитологічні висновки відповідно до системи Бетесда (2014), у якій виділено наступні категорії змін:

- NILM (negative for intraepithelial lesion or malignancy) – негативні щодо інтраепітеліальних уражень і злоякісності.

Для оцінювання **плоского епітелію** ПІМ:

- LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesion) – інтраепітеліальні ураження низького ступеня злоякісності;
- HSIL (high-grade squamous intraepithelial lesion) – інтраепітеліальні ураження високого ступеня злоякісності;
- ASC-US (atypical squamous cells of undetermined significance) – атипів клітини плоского епітелію неясного значення;
- ASC-H (atypical squamous cells can not exclude HSIL) – атипів клітини плоского епітелію, що не дозволяють виключити HSIL;
- Squamous cell carcinoma – інвазивна плоскоклітинна карцинома.

Для оцінювання **циліндричного епітелію** ПІМ:

- AGC favor neoplastic (atypical glandular cells, favour neoplastic) – атипів клітини залозистого епітелію з підозрою на неоплазію;
- AGC-US (atypical glandular cells of undetermined significance) – атипів клітини залозистого епітелію неясного значення;
- AIS (endocervical adenocarcinoma in situ) – ендцервікальна аденокарцинома in situ;
- adenocarcinoma – аденокарцинома.

Однією з особливостей даної класифікації є визначення категорій ASC-US/ASC-H для плоского епітелію і AGC-US/AGC favor neoplastic для залозистого епітелію, які дозволяють своєчасно запідозрити наявність передракових станів і обґрунтувати необхідність більш поглибленого обстеження жінки. Видача висновку цитологічного дослідження відповідно до TBS допомагає стандартизувати формат цитологічних висновків у всьому світі для можливості обміну досвідом тактики ведення різних типів патології. Виділення категорій ASC-US/ASC-H для плоского епітелію і AGC-US/AGC favor neoplastic дає можливість підвищити діагностичну чутливість цитологічного скринінгу. Сьогодні цито-

логічне дослідження у багатьох країнах світу залишається основним методом скринінгу РІШМ.

Роботу цитолога та гінеколога об'єднує класифікація. Вона допомагає передати те, що побачив цитолог, та визначитися гінекологу з подальшою тактикою ведення пацієнтки. За класифікацією лікар має визначити клінічно значущу для себе інформацію. Тому що інформація про типи мазків – це далеко не все, що цитолог хоче передати гінекологу. Класифікація повинна відповідати сучасним уявленням про неоплазію.

Очевидно, що термінологія за класифікацією Бетесда відрізняється від традиційних типів, якими звикли користуватися: NILM, LSIL, HSIL, ASCUS, ASC-H, AGC. Слід зазначити, що при використанні даної класифікації не рекомендується використовувати LSIL для опису залозистого епітелію. Необхідно зазначити, що «дисплазія циліндричного епітелію» слабпомірного ступеня у класифікацію Бетесда не включена, а наявна тільки «тяжка дисплазія» (AGC).

Також треба звертати увагу на неопластичні клітинні зміни, зокрема на плоскоклітинні метаплазії, які ведуть неправильно. При неправильному забарвленні вони інтерпретуватимуться як кератози.

Гіперкератози, дискератози, метаплазія, атрофічні зміни – це все варіанти норми, хоча дані зміни не виключають інфікування ПВІ.

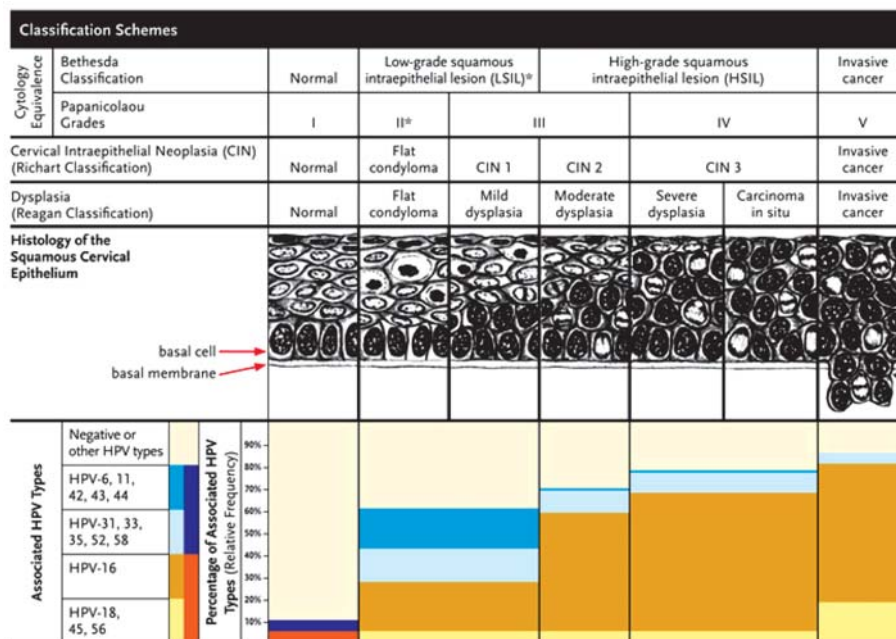
Важливо враховувати, що патологія клітин ділиться на два підтипи: патологія клітин (плоского) багат шарового сквамозного епітелію та патологія клітин залозистого епітелію. Завдяки патології клітин залозистого епітелію відбувається абсолютне неспівпадіння з класифікацією за типами. На сьогодні відзначено збільшення кількості випадків патології саме цього епітелію та ендцервікального раку [13, 15].

Незакінчена зона трансформації і крипти залозистого епітелію в екто- і ендцервіксі є найбільш уразливими для проникнення ВПЛ і розвитку цервікальної залозистої інтраепітеліальної неоплазії (ЦЗІН) – стану, при якому на ектоцервіксі ПІМ патології не виявляють, а при кольпоцервікоскопії і ПАП-тесті в ендцервіксі виявляють залозисту неоплазію і її найбільш тяжку форму – аденокарциному [13].

У скринінгові програми США та деяких країн Євросоюзу включені обстеження на ВПЛ у жінок після 30 років, що пояснюється доведеною роллю ВПЛ у розвитку РІШМ (малюнок). Включення типоспецифічного ДНК-тесту дозволяє ідентифікувати разом із цитологічними змінами групу жінок із ризиком розвитку цервікальної інтраепітеліальної неоплазії з нормальною цитологією. У частини інфікованих ВПЛ відбувається процес самоелімінації вірусу, а у 10–15% (в однієї жінки з 10–30) інфікованих ВПЛ виявляють цитологічну атипію. Однак здатність до елімінації ВПЛ переважно спостерігається у молодих жінок до 25 років. Після 30 років частіше (все більше) спостерігаються факти персистенції ВПЛ. Слід враховувати, що куріння та імуносупресія подвоюють ризик прогресування цервікальної інтраепітеліальної неоплазії до СІНІІІ у ВПЛ-позитивних жінок. Саме тому ВПЛ-тестування лягло в основу останніх рекомендацій ВООЗ зі скринінгу, діагностики та лікування ракових уражень ПІМ.

До цитологічної інтерпретації за TBS також входять патогенні мікроорганізми (трихомонади; гриби, подібні до Candida; шифт флори, характерний для бактеріального вагінозу; бактерії, подібні до актиноміцетів, та клітини, характерні для вірусу простого герпесу та цитомегаловірусу). Особливу увагу треба звертати на віруси. Лікар має розуміти, про що йдеться: чи про віруси простого герпесу та цитомегаловірусу, чи про ВПЛ.

Що повинен знати гінеколог у разі виявлення ПВІ? Для цієї інфекції характерна латентна форма, яка цитологічно не



Співвідношення різних класифікацій

проявляється. Вірус цитологічно проявляє себе у продуктивній фазі специфічним маркером – койлоцитозом.

Під час оброблення великих масивів баз даних цитологічних досліджень було встановлено, що навіть при ASCUS у 2% випадків може бути діагностовано рак in situ (CIS). При LSIL CIS може спостерігатися до 10% випадків, а інвазивний рак – у 0,2%.

Відповідно до рекомендації американських колег, у таких випадках не потрібно застосовувати ні кольпоскопію, ні біопсію, але водночас не потрібно й повертатися до рутинного скринінгу пацієнтки. Натомість необхідно повторити ко-тестинг через 6 та 12 міс. У тому разі, якщо виявлено атипію або ВПЛ-позитивний результат, проводиться звичне обстеження методами кольпоскопії, біопсії та цервікального кюретажу. За умов відсутності змін у цитологічному дослідженні пацієнтку повертають до рутинного скринінгу.

Останні рекомендації ВООЗ пропонують стратегію screen and treat. Скринінг починається з ВПЛ-тесту. Якщо жінка вірус-позитивна, то проводять візуальну інспекцію. За наявності ацето-білої плями або йоднегативної ділянки без проведення біопсії та кольпоскопії показана криодеструкція. Такою є експертна рекомендація ВООЗ. Проводять криодеструкцію, а не конізацію, за якої вищий ризик виникнення кровотеч та передчасних пологів. Однак експерти свідчать про меншу кількість рецидивів захворювання при проведенні саме конізації.

Але чи прийнятна дана рекомендація для наших умов? Адже для впровадження системи screen and treat необхідно зробити крок назад. Відповідь на це питання можна знайти у тих же настановах, які стверджують, що цитологія, кольпоскопія, біопсія з наступним лікуванням (тобто те, до чого ми звикли) – прийнятні методи і мають право на життя, якщо вони вже розвинені. Треба чітко розуміти, що ця поважна організація дає рекомендації не лише для Європи, але й для африканських країн та інших країн із низьким рівнем соціального, економічного та медичного розвитку. Запропонований підхід є актуальним лише для тих регіонів України, де не вдається провести цитологічне обстеження. Основна цінність цього документу полягає в урахуванні економічних, соціальних, медичних особливостей кожної країни під час вибору стратегії цервікального скринінгу.

Цікавими є рекомендації Американського Товариства кольпоскопістів і цервікальних патологів, які, як і документ ВООЗ, побачили світ у 2013 р. та стали переглядом консенсусних рекомендацій 2006 р. За цей період проаналізовані і відстежені дані 1,5 млн жінок великого центру у Північній Кароліні з дисплазіями залежно від цитологічних матеріалів та біопсії.

Американська система скринінгу рекомендує його початок з 21 року життя. Від 21 до 29 років виконується рідинна цитологія (РЦ) кожні три роки. РЦ дає можливість оцінити не лише морфологію клітини, але й дослідити ДНК ВПЛ. У віковій категорії від 30 до 65 років до цитології додається ДНК-типування – у літературі позначається терміном «ко-тестинг» – цитологія та ВПЛ одночасно. Таке дослідження виконується раз на 5 років. Можлива тільки РЦ кожні три роки.

Отже, якщо пацієнтка з нормальною цитологією, але інфікована ВПЛ, то вона має потрапити у поле зору лікаря і пройти періодичні обстеження через півроку та через рік. І лише при повторному підтвердженні наявності ВПЛ показане дообстеження, оскільки присутність ВПЛ у такому разі свідчить про його персистенцію.

У практичній діяльності за класифікацією Бетесда досить рідко установлюють діагноз «Атипові клітини плоского епітелію неясного значення», тобто такі клітини, які не виключають наявність ураження високого ступеня. Але саме у такій категорії хворих досить високою є ймовірність присутності тяжкої та помірної форм дисплазії, що потребує кольпоскопії та біопсії. У тому випадку, коли кольпоскопія не виявляє вогнища, проводять ко-тестинг із наступною кольпоскопією двічі з інтервалом у 6 міс, попередньо застосувавши протизапальну терапію.

Під час кольпоскопії можуть прицільно бути проведені біопсія та гістологічне дослідження з оцінюванням морфологічної картини зміни тканин ШМ. Ця процедура належить до відстроченої за часом. Для забору матеріалу потрібна біопсія ділянки ШМ з патологічними змінами. Щоб процедура мала діагностичну значущість, необхідно порівняти два зразки тканин. Один зразок береться з ділянки ШМ, де найбільш виражені зміни, а інший – з незміненої ділянки

ШМ. Щоб отримати матеріал для дослідження, процедуру проводять під контролем кольпоскопа. Отриманий зразок повинен обов'язково включати не тільки епітелій, а також строму.

Гістологічна класифікація ВООЗ (2003)

I. Плоскоклітинні пухлини та їхні попередники:

1. Плоскоклітинна карцинома неутончена:
 - а) ороговіла;
 - б) неороговіла;
 - в) базалоїдна;
 - г) верукозна;
 - д) бородавчата;
 - е) папілярна;
 - є) лімфоепітеліомоподібна;
 - ж) папілярна плоско-перехідноклітинна карцинома.
2. Мікроінвазивна плоскоклітинна карцинома.
3. Плоскоклітинна інтраепітеліальна неоплазія.
4. Плоскоклітинна карцинома in situ.
5. Доброякісні плоскоклітинні ураження:
 - а) гострокінцева кондилома;
 - б) плоскоклітинна папілома;
 - в) фіброепітеліальний поліп.

II. Залозисті пухлини та їхні попередники:

1. Аденокарцинома:
 - а) муцинозна аденокарцинома:
 - ендocerвікальна аденокарцинома;
 - кишечна аденокарцинома;
 - перстеноподібно-клітинна аденокарцинома;
 - злоякісна аденома;
 - вілоландулярна аденокарцинома.
 - б) ендометріодна аденокарцинома;
 - в) мезонефральна аденокарцинома;
 - г) світлоклітинна аденокарцинома;
 - д) серозна аденокарцинома.
2. Мікроінвазивна аденокарцинома.
3. Аденокарцинома in situ.
4. Дисплазія залозистого епітелію.

III. Інші епітеліальні пухлини:

1. Залозисто-плоскоклітинна карцинома:
 - а) склоподібно-клітинний варіант.
2. Аденокістозна карцинома.
3. Аденоїдна базальна карцинома.
4. Нейроендокринні пухлини:
 - а) карциноїд;
 - б) атипичний карциноїд;
 - в) дрібноклітинна карцинома;
 - г) великоклітинна нейроендокринна карцинома.
5. Недиференційована карцинома.

Метод гістологічного дослідження у діагностиці ВПЛ має високу прогностичну цінність (більше 90%), але низьку чутливість (усього 50%). Це пояснює необхідність доповнення гістологічного дослідження методом діагностики вірусної інфекції за допомогою ПЛР. Даний молекулярно-біологічний метод дає можливість виявити ознаки інфекції ще задовго до появи перших клінічних проявів або змін на клітинному рівні і з великою точністю визначає певний тип вірусу [14]. Також важливим етапом для визначення інтеграції вірусного геному при повторних позитивних результатах щодо ВПЛ є визначення клітинних біомаркерів p16 та Ki67. Саме наявність обох цих маркерів підтверджує стадію проліферації – необоротну стадію інтеграції ДНК вірусу в геном людини, коли самоелімінація практично неможлива.

У сучасних умовах метод набув найбільшого поширення. Він належить до ампліфікаційних методів діагностики виявлення ДНК папіломавірусу. При проведенні комплексного дослідження, яке включає гістологічне дослідження і вико-

ристання методів виявлення ДНК папіломавірусу, можливо досягти значного зниження рівня захворюваності та смертності від РШМ. Завдяки такому комплексному обстеженню можна проконтролювати концентрацію вірусу в організмі, на підставі чого робиться висновок про перебіг і прогноз захворювання.

Тактика при важких формах ураження добре відома і відпрацьована. Єдине, на що необхідно звернути увагу, так це на пацієток, у яких у висновках фігурують атипичні залозисті клітини, аденокарцинома in situ. Таким жінкам, а також всім жінкам віком від 35 років і пацієнткам з ожирінням, олігоменореєю та патологічними матковими кровотечами, окрім первікального кюретажу під контролем кольпоскопії показано робити ендометріальний кюретаж.

У роботі онкогінеколога є важливий момент – результати обстежень повинні корелювати: цитологія має підтверджувати кольпоскопію, кольпоскопія – гістологію. У тих випадках, коли такої кореляції немає, показана діагностична конічна біопсія. Винятком є юні жінки до 24 років, оскільки ризик розвитку у них інвазивного раку є низький.

Лікування

Сьогодні лікування ВПЛ здійснюється різними методами, однак позбутися присутності вірусу в організмі досить важко. Лікування захворювань, що спричинені ВПЛ, на сучасному етапі зводиться до ліквідації клінічних і субклінічних проявів. У кожній конкретній ситуації лікування підбирається персоналізовано.

Мета лікування патології ШМ – ліквідація патологічного процесу і тих змін в організмі, які зумовили його виникнення. Принципами лікування є:

- 1) забезпечення безрецидивності;
- 2) використання органозберігальних методів лікування у жінок репродуктивного віку.

Один із важливих висновків останніх американських рекомендацій: тактика при CIN1 має бути щадною. Це пояснюється даними досліджень: 60% легких форм CIN (дисплазій) регресують без будь-якого лікування, 32% – без змін, в 11% – відбувається перехід у CINII, 1% – трансформуються в інвазивний рак (Oster A.G.). Ці дані поширюються і на ВПЛ-позитивних жінок (Syrjanen K.J.).

Лікування ПВІ у жінок має проходити одночасно за декількома напрямками. Метою терапії є елімінація вірусу з організму, видалення патологічного вогнища – ураження та попередження рецидивів. Найбільш перспективним вважається комплексне лікування, що включає специфічну протівірусну терапію та місцевий вплив на змінені ділянки ШМ.

Ураховуючи можливі етіопатогенетичні механізми виникнення проліферативних процесів ШМ, у лікуванні даної патології суттєве значення має проведення терапії, спрямованої на ліквідацію етіологічних агентів за допомогою протівірусних препаратів прямої дії та шляхом стимуляції власних захисних ресурсів організму. Ліквідація причинного фактора дозволяє застосовувати щадні методи лікування, що дуже важливо, оскільки передрак і РШМ найчастіше діагностують у жінок репродуктивного віку, які у перспективі бажають мати дітей.

У разі ПВІ можна використовувати препарати інтерферону. В останні роки для лікування генітальної папіломавірусної і герпесвірусної інфекції знайшли використання препарати α -, β -, γ -інтерферону, що мають непряму протівірусну, імуномодулювальну і антипроліферативну дію (Гомберг М.А. і соавт., 1998; Gross G. et al., 1998; Syed T.A. et al., 1998; Perry C.M. et al., 1999; Petersen C.S. et al., 1999; Самгин М.А. і соавт., 2002; Прилепская В.Н. і соавт., 2003).

Що ж до індукторів ендогенного інтерферону, то вони мають низку переваг перед препаратами інтерферону (Гом-

берг М.А. и соавт., 1998; Ершов Ф.И. и соавт., 2005). У разі папіломавірусної та герпесвірусної інфекції статевих органів препарати інтерферону підвищують вміст лише α -інтерферону в крові пацієнтів і мають низьку імуномодулювальну активність; індуктори інтерферону виявляють виражену імуномодулювальну дію, стимулюють вироблення α -, β -, γ -інтерферону, відновлюють баланс прозапальних (інтерлейкін-2, фактор некрозу пухлин- α) та протизапальних (інтерлейкін-10) цитокінів [11].

Однак повне знищення вірусу за використання інтерферонів та їхніх індукторів неможливе, адже дисбаланс клітинного імунітету при ПВІ підтверджується такими даними, як поєднання спонтанної регресії гіперпластичних проявів ПВІ з інфільтрацією оточуючих тканин лімфоцитами і макрофагами. Результати деяких досліджень свідчать про зв'язок елімінації ВПЛ з організму з появою відповідей Т-хелперів на С-кінцевий домен вірусного білка E₂.

Один із найбільш перспективних напрямків у лікуванні та вторинній профілактиці ПВІ є застосування прямих противірусних препаратів – природних флавоноїдів (одержаних з суміші *Herba Deschampsia caespitosa* L. та *Herba Calamagrostis epigeios* L.), які одночасно є імуномодуляторами, активізують апоптоз та здійснюють антипроліферативну дію на клітину. Слід підкреслити, що завдяки здатності безпосередньо впливати на активність вірусоспецифічних ферментів ДНК- та РНК-полімераз, застосування даної групи лікарських засобів чинить виражений прямий віростатичний ефект на віруси ДНК- та РНК-груп, включаючи папіломавірус людини [16–18].

Одночасне комплексне системне та місцеве застосування природних флавоноїдів може використовуватися для успішного лікування CIN I та CIN II без хірургічного втручання [19, 20].

Комплексне системне та місцеве застосування флавоноїдів, інтерферонів у перед- і післяхірургічному лікуванні (ДЕЕ, кріо- або лазерна коагуляція, РХЛ) є незаперечно ефективною підготовкою з метою зниження частоти рецидивів [11] та збереження репродуктивного здоров'я жінок.

Місцеве лікування передбачає видалення змінених ділянок епітелію різними методами: кріодеструкцією, радіохвильовим методом, лазерним випромінюванням, діатермоексцизією чи конізацією.

Лікування хірургічним шляхом означає видалення уражених ділянок. Застосовується в основному за наявності великих уражень тканин, при підозрі на злоякісні утворення.

- **Кріодеструкція** передбачає заморожування новоутворень за допомогою рідкого азоту. Ефективність даного методу досягає 54,8–75%. Така відносно невисока ефективність є наслідком життєздатності вірусу навіть після його заморожування. Кріотерапія нетоксична, але може спричинити біль під час «відтанення» тканин. З побічних ефектів слід відзначити можливість появи пухирів та виразок. При проведенні кріотерапії на ШМ зрідка відбувається глибоке пошкодження тканин, що може призводити до утворення рубцевої деформації, що згодом проявиться у формі стенозу, атрезії каналу ШМ, дистонії ШМ від час пологів.
- За допомогою **радіохвильової коагуляції** усуваються гострокінцеві кондиломи. Для цього застосовується радіохвильовий ніж. За допомогою радіохірургічного впливу можна провести широкий спектр ексцизії ШМ, також виконувати операції LLETZ (обширна петлева ексцизія зони трансформації). Ефект розрізу досягається за допомогою тепла, що виділяється під час опору, який тканини чинять проникненню високочастотних радіохвиль. Останні «випаровують»

клітини, безпосередньо стикаючись з електродом. Петльові та скальпельні електроди використовують для ексцизії, розрізу і «шліфування» тканин; кулькові електроди – для коагуляції. За допомогою радіохірургічного методу також можливе проведення конізації ШМ. Більшість операцій проводять під місцевою анестезією. Перевагами радіохірургічного впливу є: швидкість лікування; відсутність обуглювання, усунення труднощів під час розсікання тканин; відсутність кровотечі і больових відчуттів під час операції. Цей метод лікування не спричинює утворень струпу і рубців, удвічі скорочує терміни епітелізації, зберігає архітектоніку ШМ. Ефективність радіохірургічного лікування становить у середньому від 86 до 90%.

- **Лазерне випромінювання** – ліквідація новоутворень за допомогою лазера. Це єдина процедура, що підходить вагітним для усунення кондилом. Але лікування за допомогою цієї процедури не виключає утворення рубців. Досить ефективним і безпечним методом лікування є використання лазера. Головними перевагами CO₂-лазера є контрольоване випарювання біотканин без некрозу сусідніх ділянок, відсутність поширення пухлинних клітин під час операції і підвищеної відновної здатності країв лазерної рани. З побічних ефектів слід відзначити наявність кровотечі в інтраопераційний період. Загоєння лазерних ран відбувається первинним натягом з мінімальним рубцюванням. Ефективність використання лазерів при комбінованій терапії ПВІ ШМ становить 86–96%. Але одним з важливих недоліків лазеротерапії є ризик рецидивів за наявності зони трансформації 3-го типу, тому що лазерний промінь не зачіпає патологічні процеси, що розташовані у каналі ШМ.
- **Діатермокоагуляція** є методом видалення кондилом високочастотним випромінюванням або електроножом. Діатермоконізація є одним з найбільш радикальних методів видалення вогнищ ураження. Ефективність становить 76,7–90%. Однак підвищена травматичність втручання, часті ускладнення (стенози каналу ШМ, ендометріоз, пошкодження перешийку матки внаслідок глибокого ураження тканин, подальші порушення репродуктивної функції) обмежують її застосування у молодих жінок.
- **Гістеректомія**. Показання: • CIN III з локалізацією у цервікальному каналі; вік жінки старше 50 років, технічна неможливість проведення конізації у зв'язку з анатомічними особливостями; • поєднання з міомою матки або пухлинами яєчників; рецидиви після ексцизійних методів лікування. При розповсюдженні процесу на склепіння піхви показана екстирпація матки з верхньою третиною піхви.

Диспансерне спостереження після лікування доброякісних процесів проводиться протягом 3 міс, при цьому рекомендується обмежити статеве життя та використання місцево свічок з метилурацилом, гіалуронідазою або тіотриазоліном [15].

Після лікування CIN диспансерне спостереження продовжують до 2 років.

Велике значення для кінцевого результату оперативного лікування має ведення післяопераційного періоду. Ексцизія є частою причиною стенозу та інших ускладнень. Це пояснюється тим, що фаза загоєння на ШМ така сама, як і в будь-якій іншій частині людського тіла. Треба розуміти, що після оперативного лікування рана зазнає інфікування анаеробною флорою. У фазі регенерації необхідно підтримати профілактику.

З метою проведення протирецидивної терапії і сприяння відновленню і зміцненню імунної системи, що особливо важливо у боротьбі з ВПЛ, необхідне призначення препаратів з прямою протівірусною дією (флавоноїди).

Важливим моментом є ведення СІН під час вагітності. Американські рекомендації та рекомендації ВООЗ наголошують, що під час вагітності лікуванню підлягає лише інвазивний рак, тому завдання лікаря полягає у виключенні у пацієнтки діагнозу «Інвазивний рак».

Проте лікування жінок під час вагітності має певні труднощі через неможливість використання лікарських засобів багатьох класів, які заборонено чи не рекомендовано до застосування у вагітних. У той самий час препарати, які одночасно поєднують пряму протівірусну дію та імуномодуляторну активність і дозволені до застосування у період гестації (природні флавоноїди), можуть не лише підвищити ефективність лікування тих чи інших захворювань, спричинених вірусами, але і за рахунок цього знизити частоту акушерських та перинатальних ускладнень вагітності у таких жінок.

Можливості профілактики РШМ шляхом вакцинації проти ВПЛ

Для профілактики ВПЛ необхідно створити умови для утворення в організмі людини специфічних довготривалих циркулюючих антитіл проти ВПЛ, що можливо тільки у випадку вакцинації. Первинна профілактика РШМ полягає у проведенні заходів стосовно осіб, які не мають ознак захворювання, з метою попередження його розвитку в подальшому. Класичним прикладом первинної профілактики РШМ є вакцинація дівчаток-підлітків до початку статевого життя.

Одним з ефективних методів боротьби з ВПЛ є вакцинація. Сьогодні у клініці використовують два види вакцин для профілактики ВПЛ, і нещодавно з'явилася третя – дев'ятивалентна вакцина, механізм дії яких пов'язаний з включенням клітинного імунітету, а також активацією антитіл класу IgG [16]. Вони виготовлені з очищених структурних білків L1, які формують типоспецифічні для ВПЛ порожні раковини або вірусоподібні частки (VLPs): ВПЛ-6, ВПЛ-11, ВПЛ-16, ВПЛ-18 – чотирихвалентна вакцина, ВПЛ-16, ВПЛ-18 – двовалентна вакцина і ВПЛ-6, ВПЛ-11, ВПЛ-16, ВПЛ-18, ВПЛ-31, ВПЛ-33, ВПЛ-45, ВПЛ-52, ВПЛ-58 – дев'ятивалентна вакцина.

Вакцини не містять живих біологічних продуктів або вірусних ДНК (неінфекційні). Вакцини проти ВПЛ призначені для профілактики захворювання, але не для терапії. Слід зазначити, що вакцина не захищає проти всіх типів ВПЛ. Це означає, що вона не буде запобігати розвитку усіх випадків цервікального раку або статевих папілом.

Близько 30% випадків цервікального раку не будуть попереджені вакцинацією (необхідно регулярне проведення ПАП-тесту), оскільки вакцина не впливає на інші онкогенні штами. Також вакцина не запобігає виникненню у близько 10% випадків статевих папілом і при цьому не попереджає інших статевих інфекцій.

Вторинна профілактика РШМ полягає у ранньому виявленні і лікуванні жінок, які мають передракові зміни на ШМ, з метою попередження у подальшому розвитку інвазивного раку. Третинною профілактикою РШМ є комплексне чи комбіноване лікування, що включає оперативне втручання у поєднанні з променевою і хіміотерапією на фоні етіотропного лікування.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Human papillomavirus infection // Introduction of HPV vaccines in European Union countries – an update. – 2012.
- Bruni L., Diaz M., Castellsague X. Cervical Human Papillomavirus Prevalence in 5 Continents: Meta-Analysis of 1 Million Women with Normal Cytological Findings // J. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 202 (15 December). – P. 1790.
- Cutts F.T., Franceschi S., Goldie S. Human papillomavirus and HPV vaccines: a review // Bulletin of the World Health Organization. – 2009.
- Atkinson W., Wolfe S., Hamborsky J. Human Papillomavirus // Epidemiology and Prevention of Vaccine Preventable Diseases [The Pink Book: Course Textbook]. – 12th Edition Second Printing, 2012.
- Atkinson W., Wolfe S., Hamborsky J. Human Papillomavirus // Epidemiology and Prevention of Vaccine Preventable Diseases. [The Pink Book: Course Textbook]. – 12th Edition Second Printing, 2012.
- A. Herbert, C. Bergeron, H. Wiener et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for cervical cytology terminology. *Cytopathology* 2007; 18: 213–219.
- M. Arbyn, A. Anttila, J. Jordan et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening Second Edition, 2008.
- Comprehensive Cervical Cancer Control: A guide to essential practice, 2010, World Health Organization, www.who.int/publications/2006/9241547006_eng.pdfua=1.
- European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for collecting samples for conventional and liquid-based cytology (2007).
- Berzolla C.E. Dysplasia and malignancy in endocervical polyps / C.E. Berzolla // J Womens Health (Larchmt). – 2007. – Nov. 16 (9). – P. 1317–1321.
- Джей Наомі. Папіломавірусна інфекція у жінок / Джей Наомі, Мосціці Анна-Барбара // Жінка і здоров'я. – 2010. – Т. 2. – 196.
- Патология шейки и тела матки: руководство для врачей акушеров-гинекологов, онкологов, цитологов, гистологов, преподавателей и студентов мед. ин-тов / под ред. Е.В. Коханевич. – Нежин: Гидромакс, 2009. – 350 с.
- Тимуш Э., Адамс К. Шейка матки. Цитологический атлас / Э. Ти- муш, К. Адамс: пер. с англ. под ред. Н.И. Кондрикова. – М.: Практическая медицина, 2009. – 251 с.
- Данилова Н.В. Опухоли шейки матки. Морфологическая диагностика и генетика: Руководство для врачей / Н.В. Данилова, Ю.Ю. Андреева, Л.Э. Завалишина, Т.В. Кекеева, П.Г. Мальков, Г.А. Франк; под ред. Ю.Ю. Андреевой, Г.А. Франка. – М.: Практическая медицина, 2012. – 116 с.
- Волошина Н.Н., Волошин Н.А. Скрининг и профилактика рака шейки матки. – Запорожье: Печатный мир, 2010. – 155 с.
- Войтенко Г.Н., Коханов И.В. Фармакоэкономическое обоснование применения препарата протефлазид в терапии папилломавирусной инфекции // «Рецепт». – 2016. – Т. 19, № 3.
- Zarozhan V.N., Marichereda V.G., Dimcheva L.I. Застосування флавоноїдів у терапії генітальної папіломавірусної інфекції у жінок // Application of flavonoid glycosides papillomavirus therapy of genital infection in women. *Journal of Health Sciences*. 2014; 4 (12): 93–104. ISSN 1429-9623 / 2300-665X.
- Особливості перебігу вагітності та пологів у жінок з багатопліддям / Б.М. Венцківський, І.В. Поладич, В.В. Біла, О.Ю. Костенко, К.С. Казидуб // Медицина транспорту України. – 2015. – № 3–4. – С. 8–15.
- Ventskovsky V. Proteflazid® in the treatment and prevention of human herpesvirus infection in pregnant women: a meta-analysis of clinical trials results / V. Ventskovsky, O. Grynevych, MD, V. Mikhailov, M. Lesnikova, L. Yaschenko, T. Broun // *American Journal of Science and Technologies*. – 2016. – № 1 (21). – January-June. – P. 983–1002.
- Годлевська Н.А. Ефективність системного та місцевого застосування препарату Протефлазид у лікуванні патології шийки матки, спричиненої папіломавірусною інфекцією / Н.А. Годлевська, А.В. Старовір // *Здоров'я жінки*. – 2012. – № 3 (69). – С. 80–83.
- Годлевська Н.А. Клінічна ефективність місцевого застосування вагінального супозиторію Протефлазид® у лікуванні цервікальної інтраепітеліальної неоплазії легкого та помірного ступенів, зумовленої вірусом папіломи людини / Н.А. Годлевська, А.В. Старовір // *Здоров'я жінки*. – 2017. – № 2 (118). – С. 55–60.