

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
Медичний факультет
Кафедра акушерства та гінекології

**СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ І
ПРОФІЛАКТИКИ ПАТОЛОГІЧНИХ СТАНІВ ЖІНОЧИХ ГЕНІТАЛІЙ,
АСОЦІЙОВАНИХ З ВІРУСОМ ПАПІЛОМИ ЛЮДИНИ**

Навчальний посібник

*для самостійної підготовки до практичних занять з гінекології студентів V-VI
курсів рівня вищої освіти **магістр** галузі знань **22 «Охорона здоров'я»**
спеціальності **222 «Медицина»** освітньої програми «Лікувальна справа»*

Ужгород – 2024

УДК 618.1-022.7:578.827.11]-07-08(075.8)

С 91

Сучасні можливості діагностики, лікування і профілактики патологічних станів жіночих геніталій, асоційованих з вірусом папіломи людини. Навчальний посібник / Хаща І. І., Корчинська О. О. – Ужгород: ФОП Роман О.І., 2024. – 104 с.

Автори:

Хаща Іван Іванович – д.мед.н., професор, кафедра акушерства та гінекології медичного факультету ДВНЗ «УжНУ»

Корчинська Оксана Олександрівна – д.м.н., професор, кафедра акушерства та гінекології медичного факультету ДВНЗ «УжНУ»

Рецензенти:

Маляр В.А. – д.мед.н., професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології медичного факультету ДВНЗ «УжНУ»

Міщода Р. М. – д.мед.н., професор, завідувач кафедри охорони материнства та дитинства факультету післядипломної освіти ДВНЗ «УжНУ»

Затверджено на засіданні кафедри акушерства та гінекології медичного факультету ДВНЗ «УжНУ», протокол №4 від 10 січня 2024 року.

Схвалено та затверджено на засіданні методичної комісії медичного факультету ДВНЗ «УжНУ», протокол №7 від 19 лютого 2024 року.

Рекомендовано до друку рішенням Вченої ради медичного факультету ДВНЗ «УжНУ», протокол №4 від 16 квітня 2024 року.

Навчальний посібник «Сучасні можливості діагностики, лікування і профілактики патологічних станів жіночих геніталій, асоційованих з вірусом папіломи людини» призначений для самостійної підготовки до практичних занять студентів V-VI курсів рівня вищої освіти магістр галузі знань 22 «Охорона здоров'я» спеціальності 222 «Медицина» освітньої програми «Лікувальна справа» і відповідає робочій програмі навчальної дисципліни ОК 32 «Акушерство та гінекологія (профільний курс)». Містить розширену і поглиблену інформацію про патологічні стани жіночих статевих органів, пов'язані з вірусом папіломи людини. Складається з чотирьох розділів, які присвячені різносторонньому висвітленню даної актуальної проблеми. Розглянуто епідеміологічні особливості папіломавірусної інфекції, етіологію, патогенез, клініку, діагностику, лікування і профілактику захворювань жіночих статевих органів, пов'язаних з вірусом папіломи людини. Для кращого засвоєння змісту і ефективної підготовки студентів навчальне видання містить ілюстративно-наочні матеріали (рисунок, таблиці).

Для студентів медичних вищих навчальних закладів. Може бути корисним для інтернів та практичних лікарів акушерів-гінекологів, лікарів загальної практики.

ЗМІСТ

Використані скорочення:.....	6
ВСТУП.....	7
Розділ 1. ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ТА ЕТІОПАТОГЕНЕЗ ПАТОЛОГІЧНИХ СТАНІВ ЖІНОЧИХ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ, АСОЦІЙОВАНИХ З ВІРУСОМ ПАПІЛОМИ ЛЮДИНИ.....	9
1.2. Шляхи передачі вірусу папіломи людини	10
1.3. Інфікування	10
1.4. Фактори ризику інфікування і розвитку захворювання	15
1.5. Вікові аспекти ПВІ	19
1.6. Типоспецифічність вірусу папіломи людини	20
1.7. ВПЛ-інфекція як необхідна умова для виникнення раку шийки матки	23
1.8. Визначення ВПЛ-інфекції як основного фактора в етіології раку шийки матки	23
Розділ 2. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАТОЛОГІЧНИХ СТАНІВ ЖІНОЧИХ ГЕНІТАЛІЙ, ПОВ'ЯЗАНИХ З ВІРУСОМ ПАПІЛОМИ ЛЮДИНИ	28
2.1. Клінічні форми ПВІ.....	28
2.2. Субклінічні форми ПВІ.....	31
2.3. Латентна форма ПВІ або безсимптомне вірусоносійство.....	32
2.4. Морфологічні особливості папіломавірусної інфекції геніталій	33
2.5. Стан імунітету при папіломавірусній інфекції геніталій	35
2.6. Роль апоптозу в розвитку ПВІ і раку шийки матки.....	38
Розділ 3. ДІАГНОСТИКА ПАТОЛОГІЧНИХ СТАНІВ ЖІНОЧИХ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ, АСОЦІЙОВАНИХ З ПАПІЛОМАВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ	40
3.1. Контингент для обстеження на ПВІ	40
3.2. Основні методи діагностики стану шийки матки при ПВІ.....	40
3.3. Клініко-візуальний метод	41
3.4. Кольпоскопія.....	44

3.5. Молекулярно-біологічні методи діагностики ПВІ	75
3.6. Цитологічний метод діагностики шийки матки і ПВІ.....	76
3.7. Гістологічний метод діагностики шийки матки і ПВІ	76
Розділ 4.	
ТАКТИКА ВЕДЕННЯ ЖІНОК З РІЗНИМИ ФОРМАМИ ПАПІЛОМАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ.....	78
4.1. Сучасні можливості лікування проявів ПВІ.....	78
4.3. Порівняльні аспекти деструктивних методів лікування	81
4.4. Алгоритм ведення жінок, інфікованих вірусом папіломи людини.....	89
Розділ 5.	
ПРОФІЛАКТИКА ПАПІЛОМАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ ГЕНІТАЛІЙ.....	91
5.1. ВПЛ-вакцинація як первинний превентивний захід проти раку шийки матки.....	91
5.2. Інформація для жінок.....	97
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	99

Використані скорочення:

ВН-внутрішньо епітеліальні неоплазії

ВПЛ-вірус папіломи людини

ВПГ-вірус простого герпесу

ЕК-екзофітні кондиломи

ІПСШ-інфекції, які передаються статевим шляхом

ПВІ-папіломавірусна інфекція

ПЛР-полімеразна ланцюгова реакція

РШМ-рак шийки матки

ЦМВ-цитомегаловірус

ASC- American Society of Cancer (Американське товариство з раку)

ASCUS-Atypical squamous cells of undetermined significance (атипові клітини плоского епітелію невизначеної значимості)

CIN-Cervical Intraepithelial neoplasia (цервікальна внутрішньоепітеліальна неоплазія)

EUROGIN-European Organization of Genital Infections and Neoplasia (Європейське товариство по ІПСШ і неоплазіям)

HSIL-High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions (плоскоклітинні інтраепітеліальні ураження високого ступеня важкості)

IARC-International Agency for Research on Cancer (міжнародне агенство по вивченню раку)

SIL-Squamous Intraepithelial Lesions (плоскоклітинні інтраепітеліальні ураження)

LSIL- Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions (плоскоклітинні інтраепітеліальні ураження низького ступеня важкості)

ВСТУП

Ураження шкіри та слизових оболонок, обумовлені вірусами папіломи людини (ВПЛ), відомі людству здавна. Під назвою «кондиломи» вони були описані ще лікарями Древньої Греції. Однак особливу актуальність папіломавірусна інфекція (ПВІ) набула в кінці ХХ століття. В першу чергу, це пов'язано з її безпрецедентним розповсюдженням. В 1981-1986 рр. частота кондилом складала 5,4%, то в 1987-1990 рр. вона зросла до 19,1 %. В теперішній час інфікованість ВПЛ осіб біологічно активного віку складає 20-60% [1].

Діагностика і лікування захворювань, асоційованих з вірусом папіломи людини (ВПЛ), притягує увагу різних спеціалістів. Це викликано різким ростом інфікування населення даним збудником, його значною контагіозністю, здатністю викликати злоякісну патологію. ПВІ викликає поліморфну клінічну картину, тому знаходиться в зоні інтересів багатьох наукових дисциплін. ВПЛ має багато різних типів, які тропні до слизових оболонок та шкіри, переважно аногенітальної області. ПВІ може перебувати у вигляді різних форм (клінічна, субклінічна, латентна), їх розвиток залежить від багатьох факторів. Зовнішні прояви ПВІ різноманітні, за клініко-морфологічними ознаками часто їх важко відрізнити від інших дерматологічних та венерологічних захворювань. **Папіломавіруси - єдина група вірусів, для яких доказано, що вони індукують утворення пухлин у людини в природних умовах.**

В акушерстві і гінекології ця проблема є однією з найважливіших. ВПЛ може бути причиною переривання вагітності внаслідок пошкодження клітин трофобласту, уражати плід під час родів, викликаючи папіломатоз гортані. Деякі типи ВПЛ мають високу онкогенність. У випадках ураження шийки матки вони можуть призводити до розвитку дисплазії (передраковий стан), а в майбутньому – і до раку. Погляди на клінічні прояви, діагностику, тактику ведення пацієнтів з різними формами ПВІ різноманітні. З'явилися сучасні методи деструктивного, імунологічного лікування ПВІ. Переглянуті підходи до використання деяких методів, як надмірно агресивних, особливо до певних категорій пацієнток.

Усе це зумовлює потребу вирішення проблем діагностики патологічних станів жіночих геніталій, зв'язаних з ВПЛ, вибору оптимальної тактики ведення із застосуванням сучасних та ефективних методів їх лікування, які дозволяють зберегти репродуктивне здоров'я жінки, що є особливо актуальним питанням в умовах демографічної кризи в Україні і набуває надзвичайної ваги в умовах воєнного часу.

Вирішальне значення у боротьбі проти найтяжчих проявів високоонкогенних типів ПВІ – раку шийки матки - мають заходи профілактики. На теперішній момент є можливим застосування вакцин проти найбільш небезпечних типів ВПЛ у дівчат і хлопчиків з 9-річного віку та дорослих не інфікованих жінок, які викликають стійкий захист перед захворюваннями, що ними викликаються. Проводяться клінічні дослідження для впровадження в практику терапевтичної вакцини проти ВПЛ.

Розділ 1.

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ТА ЕТІОПАТОГЕНЕЗ ПАТОЛОГІЧНИХ СТАНІВ ЖІНОЧИХ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ, АСОЦІЙОВАНИХ З ВІРУСОМ ПАПЛОМИ ЛЮДИНИ.

1.1. Розповсюдженість папіломавірусної інфекції

Враховуючи великий поліморфізм уражень слизових оболонок геніталій і шкіри ВПЛ, наявність клінічної, субклінічної та латентної форми інфекції, для оцінки розповсюдження ВПЛ застосовують різні підходи і враховують наявність:

- Клінічних проявів гострокінцевих кондилом;
- Субклінічних форм за даними клініко-морфологічних досліджень;
- Клінічних проявів у вигляді дисплазії і раку шийки матки;
- ДНК ВПЛ у вмісті цервікального каналу (вірусоносійство або інфікованість);
- Ознак ПВІ при цитологічному дослідженні мазків.

Розповсюдженість папіломавірусної інфекції достатньо велика, хоча дані про це відрізняються в різних країнах і залежать від досліджуваної популяції та методів дослідження. Показано [2], що до 75% молодих сексуально активних жінок інфіковані одним або декількома типами ВПЛ і біля 15% з них мають певні прояви інфекції. При цьому від 50 до 75% інфікованих були заражені типами вірусу високого онкологічного ризику, а у 1% інфікованих були гострокінцеві кондиломи. Серед молодих чоловіків розповсюдженість інфекції ВПЛ приблизно така ж, однак пожиттєве носійство зустрічається рідше.

За даними міжнародного агентства по вивченню раку, латентну генітальну ВПЛ-інфекцію виявляють у 5-40% сексуально активних жінок репродуктивного віку [3].

В теперішній час в США щорічно реєструється біля 5 млн. випадків папіломавірусної інфекції.

Вважається, що ВПЛ є найбільш розповсюдженим серед інфекцій, що

передаються статевим шляхом. Більшість жінок, які мають статеві контакти, протягом життя можуть заразитися ВПЛ. Більша частина таких інфекцій може самовільно елімінуватися до такого ступеню, що навіть з допомогою високочутливих аналізів її не вдається виявити [4].

Основна проблема полягає в тому, що стійка тривала інфекція онкогенними типами ВПЛ значно збільшує ризик розвитку дисплазії і раку шийки матки [5, 6, 7].

1.2. Шляхи передачі вірусу папіломи людини

Найбільш імовірним шляхом передачі ВПЛ є безпосередній контакт шкірних покривів або слизових оболонок:

- традиційний статевий контакт є основним шляхом зараження, а ВПЛ відноситься до інфекцій, які передаються статевим шляхом;
- інфікування відбувається також при нетрадиційних статевих контактах;
- можливий побутовий шлях передачі через руки, в інфікованих матерів може народитися інфікована дитина (вертикальний шлях передачі), можлива аутоінокуляція (розповсюдження інфекції з первинного вогнища на тілі в інші місця з виникненням нових кондилом);
- неодноразово були описані випадки інфікування лікарів, які виконують лазерну вапоризацію тканин у хворих, заражених ВПЛ, з наступним розвитком у них папіломатозу гортані і кон'юнктиви.

1.3. Інфікування

ВПЛ належить до роду А сімейства *Papovaviridae*. Це дрібні, діаметром всього 52-55 нм, віруси з простою будовою, позбавлені суперкапсида. Їх капсид складається з 72 капсомерів з ікосаедричним типом симетрії. Геном представлений кільцеподібною замкнутою дволанцюговою ДНК з молекулярною масою біля $5,0 \times 10^6$ дальтон (рис. 1.1).

Проникнення вірусу при інфікуванні відбувається в зрілі епітеліоцити поверхневих шарів або в незрілі клітини базальних шарів епітелію генітального тракту. Це відбувається через мікротравми, при чому **найбільш вразливою вважають область переходу багат шарового плоского епітелію шийки матки в циліндричний – зону трансформації [6].**

Рисунок 1.1

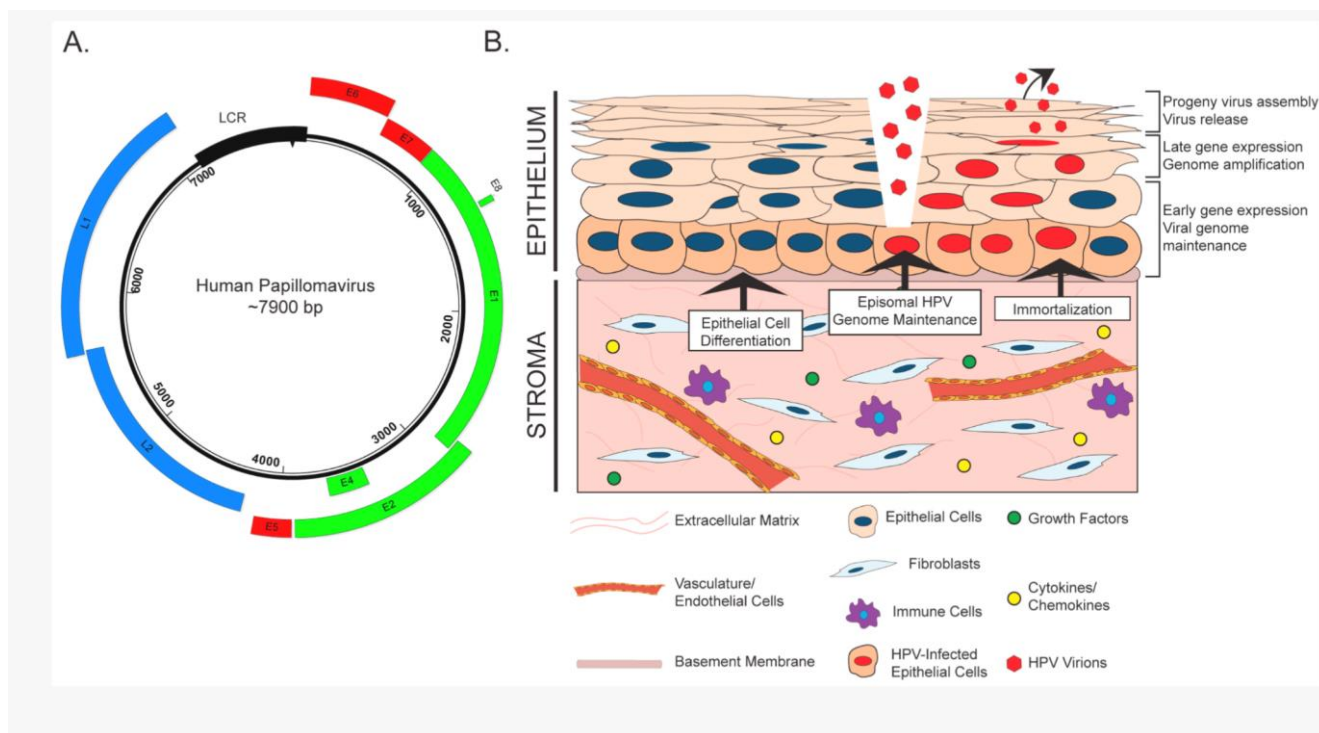


Рис. 1.1 Життєвий цикл вірусу папіломи людини (ВПЛ) і строма. (А) Карта генома ВПЛ. Показано кільцевий геном дволанцюгової ДНК (dsDNA) HPV18 ~7900 пар основ (bp). Коробки представляють трансляційні відкриті рамки зчитування, які кодують білки ВПЛ. Ранні (Е) гени показані зеленим кольором, а пізні (L) — синім. Довга контрольна область (LCR), яка регулює транскрипцію та реплікацію вірусної ДНК, показана чорною полоскою. Три онкогени ВПЛ, E5, E6 і E7, показані червоним кольором. (В) Показано схематичне зображення багат шарового епітелію, підлеглої строми та життєвого циклу ВПЛ. Базальні клітини, які прилягають до базальної мембрани та підлеглої строми, показані темно-коричневим кольором. Віріони ВПЛ інфікують базальні клітини багат шарового епітелію, ймовірно, через розрив або рану в епітеліальному шарі. Життєвий цикл вірусу проходить по всьому епітелію і пов'язаний з диференціюванням, що закінчується виробництвом потомства вірусу та вивільненням із термінально диференційованих клітин. Мітки, що вказують на просторово-часову регуляцію ключових подій у життєвому циклі ВПЛ, показані праворуч від багат шарового епітелію. Було показано, що строма, яка складається з різних типів клітин,

судинної системи та сполучної тканини, сприяє іморталізації епітеліальних клітин, підтримці епісомальних геномів ВПЛ та диференціації епітеліальних клітин для підтримки життєвого циклу ВПЛ (позначено чорними стрілками) [6].

Вірусна ДНК здатна персистувати в клітині у двох формах. В тканинах плоских кондилом та епітеліальних дисплазій шийки матки низького ступеню, наприклад CIN I, частіше виявляють епісомальні форми ВПЛ. В процесі канцерогенезу вірусна ДНК проникає в геном інфікованої клітини, викликаючи в ній проліферативні процеси, тобто утворюється так звана інтегрована форма ВПЛ. Остання виявляється, як правило, при епітеліальних дисплазіях високого ступеню і раку шийки матки.

Рисунок 1.2

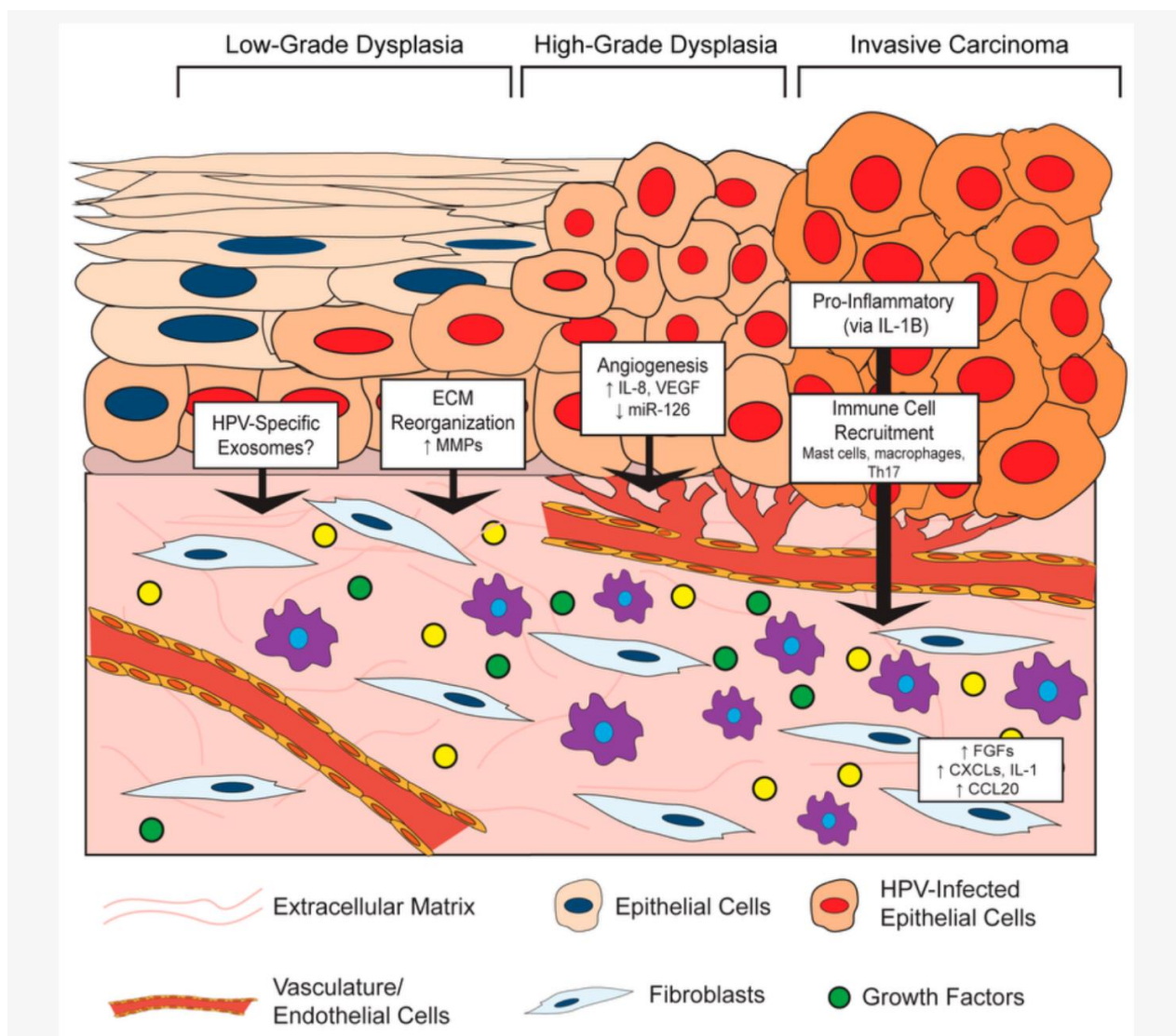


Рис. 1.2 Вплив ВПЛ-позитивного епітелію на строму. ВПЛ-інфікований епітелій зазнає неопластичної прогресії від дисплазії низького ступеня до дисплазії високого ступеня і,

зрештою, до інвазивної карциноми. Зображуються ключові події зв'язку між епітелієм і стромою, між ВПЛ-позитивним епітелієм і стромою, а також описані паракринні фактори, залучені до цих процесів. Великі чорні стрілки вказують на події в ВПЛ-позитивному епітелії, які впливають на підлеглу строму. Маленькі чорні стрілки позначають збільшення (стрілка вгору) або зменшення (стрілка вниз) зазначеного коефіцієнта. Розташування сигнальних подій у процесі неопластичної прогресії не обов'язково відображає їхню тимчасову діяльність. ECM: позаклітинний матрикс; CCL20: хемокін-ліганд 20 мотиву C-C; CXCL: C-X-C Motif Chemokine Ligands; FGFs: фактори росту фіброblastів; IL-1: Інтерлейкін-1; IL-1B: Інтерлейкін-1B; IL-8: Інтерлейкін-8; мікроРНК-126: мікроРНК-126; MMP: матрична металопротеїназа; Th17: Т-хелпери 17; VEGF: фактор росту ендотелію судин [6].

Рисунок 1.3

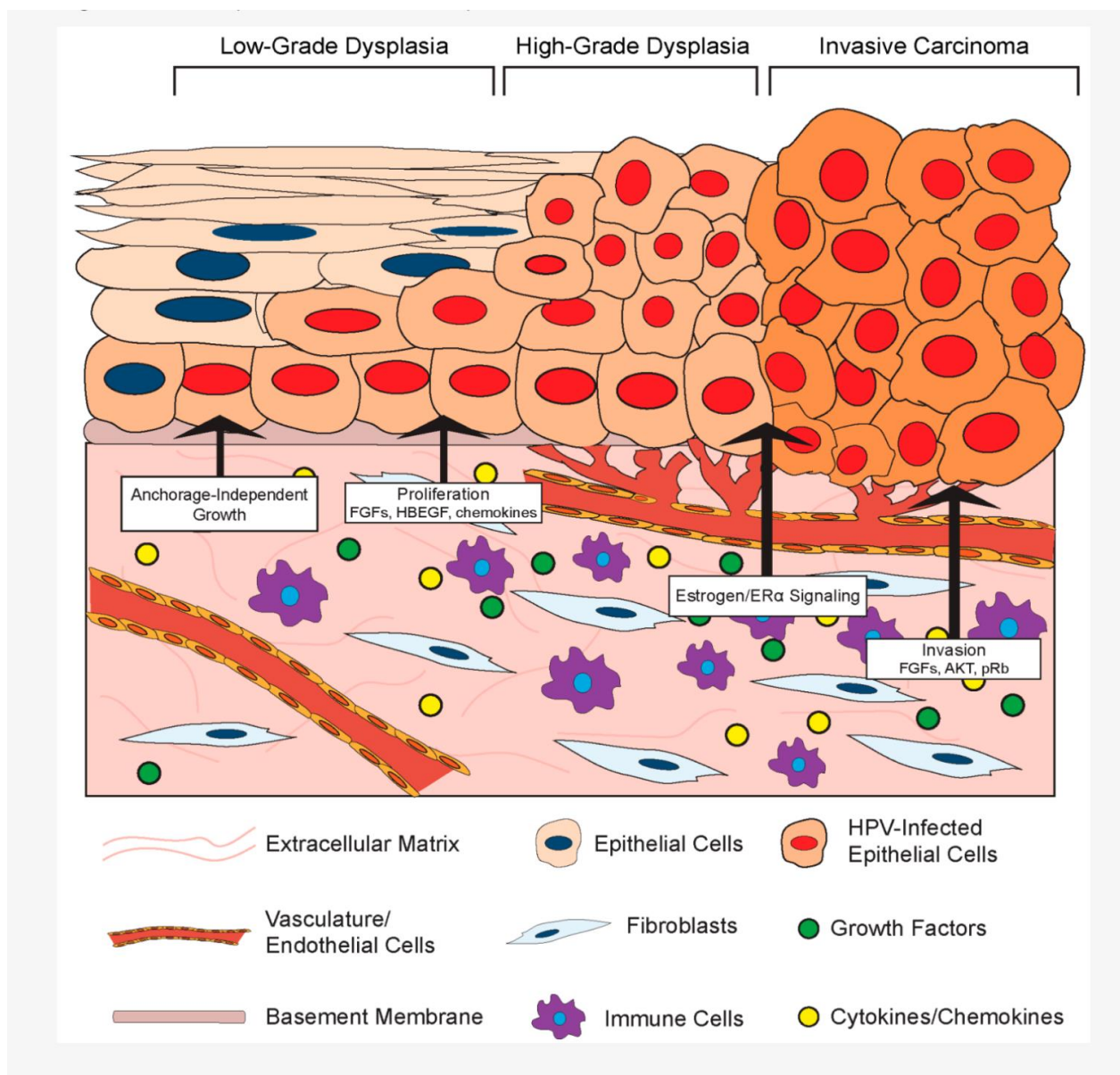


Рис. 1.3 Вплив стромы на ВПЛ-позитивний епітелій. ВПЛ-інфікований епітелій зазнає неопластичної прогресії від дисплазії низького ступеня до дисплазії високого ступеня і,

зрештою, до інвазивної карциноми. Ключові події зв'язку між стромою та епітелієм, між стромою та ВПЛ-позитивним епітелієм, а також описані паракринні фактори, залучені до цих процесів, зображені (великі чорні стрілки). Розташування сигнальних подій у процесі неопластичної прогресії не обов'язково відображає їхню тимчасову діяльність. ER α : рецептор естрогену α ; HBEGF: гепарин-зв'язуючий епідермальний фактор росту, схожий на фактор росту; pRb: білок ретинобластоми.

На теперішній час доказана роль онкопротейнів E6 та E7 вірусу папіломи в інгібуванні функцій онкопротектора P53 і гена ретинобластоми в клітинах епітелію хазяїна, охарактеризовані інші властивості вірусу, які приводять до індукції проліферативних процесів [6].

Патогенетичною основою вірус-індукованого онкогенезу є інтеграція вірусної ДНК в хромосому інфікованих клітин з активним синтезом онкобілка E7 і здатність трансформованих клітин метаболізувати естрадіол з утворенням 16 α -гідроксистерона (16 α -ОНЕ1) - агресивного метаболіта, який активує експресію гена E7 і сприяє високому стійкому синтезу вірусного онкобілка E7. Вказаний комплекс забезпечує проліферативну активність пухлинного клона, що формується, а також пригнічення системи імунологічного нагляду [6, 8, 9].

З позиції сьгоднішніх знань перебіг ПВІ має 3 періоди: латентний, субклінічний (проміжний) і клінічний.

Латентний період

Стан, коли вірус знаходиться в базальному шарі і не виявляється кольпоскопічно, цитологічно і гістологічно, більшість авторів називають латентною ПВІ або безсимптомним вірусносіємством. Вважається, що в цей період вірус знаходиться в клітині в епісомальному стані в невеликій кількості копій. Було показано, що тканини епітелію з латентним інфікуванням прилягають до ділянок епітелію з клінічними проявами хвороби.

Період клінічних проявів

По ряду причин після латентного періоду відбувається реалізація закодованої в геномі програми з участю онкогенів E6 та E7, яка призводить до проліферації і посиленого синтезу клітиною-хазяїном необхідної вірусу

ДНК; при цьому клітини епітелію починають ділитися. Цю фазу життєдіяльності вірусу називають продуктивною.

Процес реплікації ВПЛ та індукована ним трансформація клітин певним чином зв'язані з процесом диференціювання епітелію. При цьому відмічають вивільнення клітинного фактора росту, який, як відомо, стимулює епітеліальну проліферацію: акантоз, гіперхромазію і мітотичну активність. Оскільки синтез власних клітинних білків пригнічений, диференціювання і дозрівання клітин плоского епітелію не відбувається. Тому **динаміка клітинного оновлення всього епітеліального пласту порушується і виникає дисплазія, в основі якої лежать проліферація і структурна перебудова епітеліальних клітин, яка починається з базального і парабазального шарів епітелію.** Цитопатичний ефект ВПЛ проявляється в деструкції ядра, цитоплазми, органоїдів, насамперед мітохондрій та їх мембран.

У здорових жінок в результаті нормальної роботи механізмів контролю над проліферацією (в тому числі апоптозу) відбувається дегенерація і наступне відторгнення пошкоджених клітин. При порушенні механізмів контролю, тісно зв'язаних з імуносупресією, інфекція прогресує, і розвивається субклінічна, а потім і клінічна стадія захворювання. **При відновленні порушених механізмів регресія процесу може відбутися на будь-якому етапі канцерогенезу.**

Клінічно виражені форми ПВІ виникають, як правило, в результаті дії ряду факторів: соціальних, інфекційних, імунних. Велику роль в генезі раку шийки матки відіграє спадкова запрограмованість. Виявлено, що у жінок з цим захворюванням частіше виявляються зміни в 5, 6, 10, 11 і 17 хромосомах.

1.4. Фактори ризику інфікування і розвитку захворювання

В теперішній час епідеміологічні дослідження спрямовані на вивчення факторів, які змогли б пояснити різний природній перебіг ПВІ і асоційованих з нею уражень шийки матки та інших статевих органів. Такими факторами можуть бути висока сексуальна активність, дефіцит вітамінів, прийом гормональних

препаратів, в тому числі кортикостероїдів, використання гормональних контрацептивів, наявність шкідливих звичок, ендометріозу, інфекцій, що передаються статевим шляхом та ін.

Найбільш значимі фактори ризику інфікування та прогресування ПВІ:

- ранній початок статевого життя з багатьма статевими партнерами;
- хронічні запальні захворювання статевих органів [10, 11, 12];
- наявність інших інфекцій, які передаються статевим шляхом (цитомегаловірус, вірус герпеса 2 типу, трихомоніаз, гонорея, хламідіоз, уреоплазма уреалітікум посилюють диспластичні процеси на вульві, шийці матки) [13];
- куріння;
- анальний секс;
- неодноразові аборти;
- велика кількість вагітностей в анамнезі (більше 7);
- обтяжена спадковість.

Порушення менструального циклу і мікроценозу піхви [13, 14], прийом антибіотиків в анамнезі є факторами ризику в меншій мірі. Гормональна контрацепція є спірним фактором ризику. Враховуючи значну користь впливу гормональних контрацептивів на жіночий організм, перевагу потрібно надавати сучасним комбінованим низькодозованим оральним або трансдермальним контрацептивам.

В загальному, наявність вище перерахованих супутніх факторів збільшує канцерогенність ВПЛ в три рази.

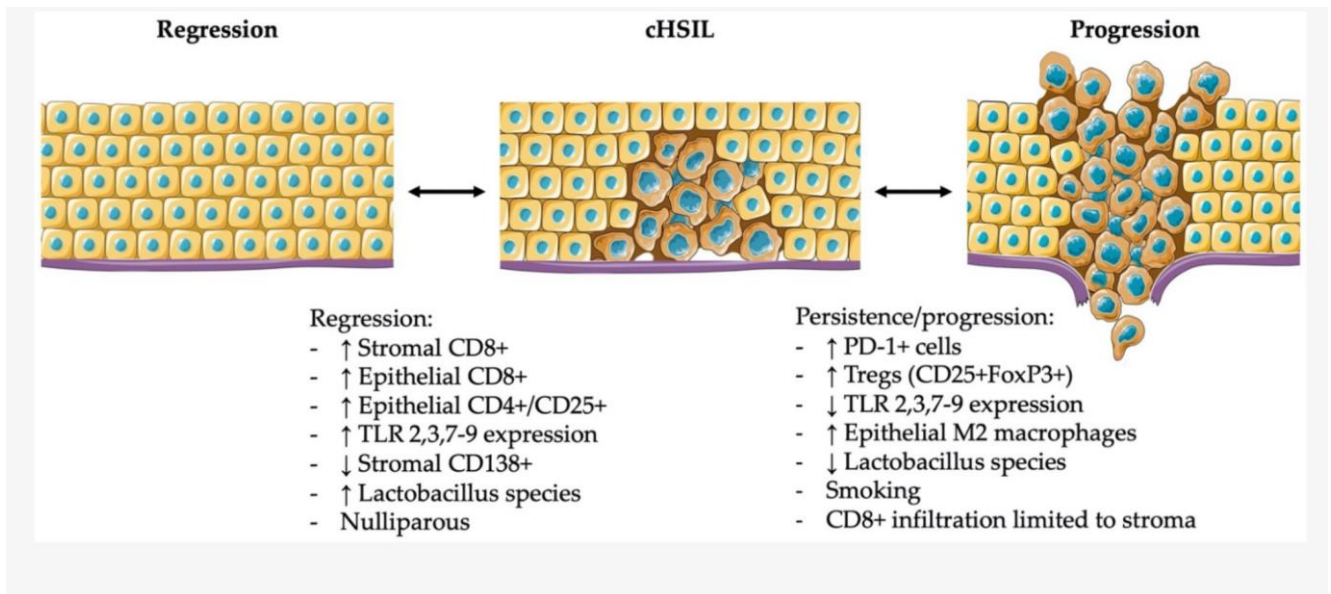


Рис. 1.4 Імунологічні та клінічні фактори, що сприяють спонтанній регресії, персистенції або прогресуванню cHSIL [4]. Регресії сприяють фактори: підвищення рівня стромальних та епітеліальних лейкоцитів CD8+, підвищення епітеліальних лейкоцитів CD4+/CD25+, підвищення експресії толл-подібних рецепторів (розпізнають структури мікроорганізмів, мають ключове значення у вродженому імунітеті), зниження стромального мембранного білка, високий рівень різних типів лактобактерій, відсутність родів. Персистенції чи прогресуванню процесу дисплазії сприяють: підвищення рівня білка апоптозу, регуляторних Т-клітин, зниження експресії толл-подібних рецепторів, підвищення рівня епітеліальних макрофагів M2, зниження рівня лактобактерій, тютюнопаління, обмеження інфільтрації лейкоцитів CD8+ стромою.

Таким чином, важливе значення для перебігу патологічного процесу має стан мікробіологічної екосистеми піхви, зокрема, рівень кількості лактобактерій та наявність патогенних [15]. Їхня мікробна частка повинна складати в нормі біля 90-95 % від загальної мікробної маси у піхві. Вони забезпечують захист здорових клітин епітелію шийки матки за рахунок своєї життєдіяльності. В результаті формуються захисні фактори (рис. 1.5). При інфекційно-запальних процесах нижнього поверху жіночих статевих органів вірусно-бактеріальної етіології, викликаних специфічними патогенами (*C.trachomatis*, *N.gonorrhoeae*, *T.vaginalis*, HSV 1/2, CMV, HPV HR, *U.urealyticum*, *U.parvum*, *M.genitalium*,

M.hominis) або умовно-патогенними мікроорганізмами (анаероби типу Gardnerella vaginalis, Mobiluncus spp, Atopobium vaginae) чи їх комбінацією, кількість лактобактерій знижується сильно або повністю, що призводить до активації процесу дисплазії.

Рисунок 1.5

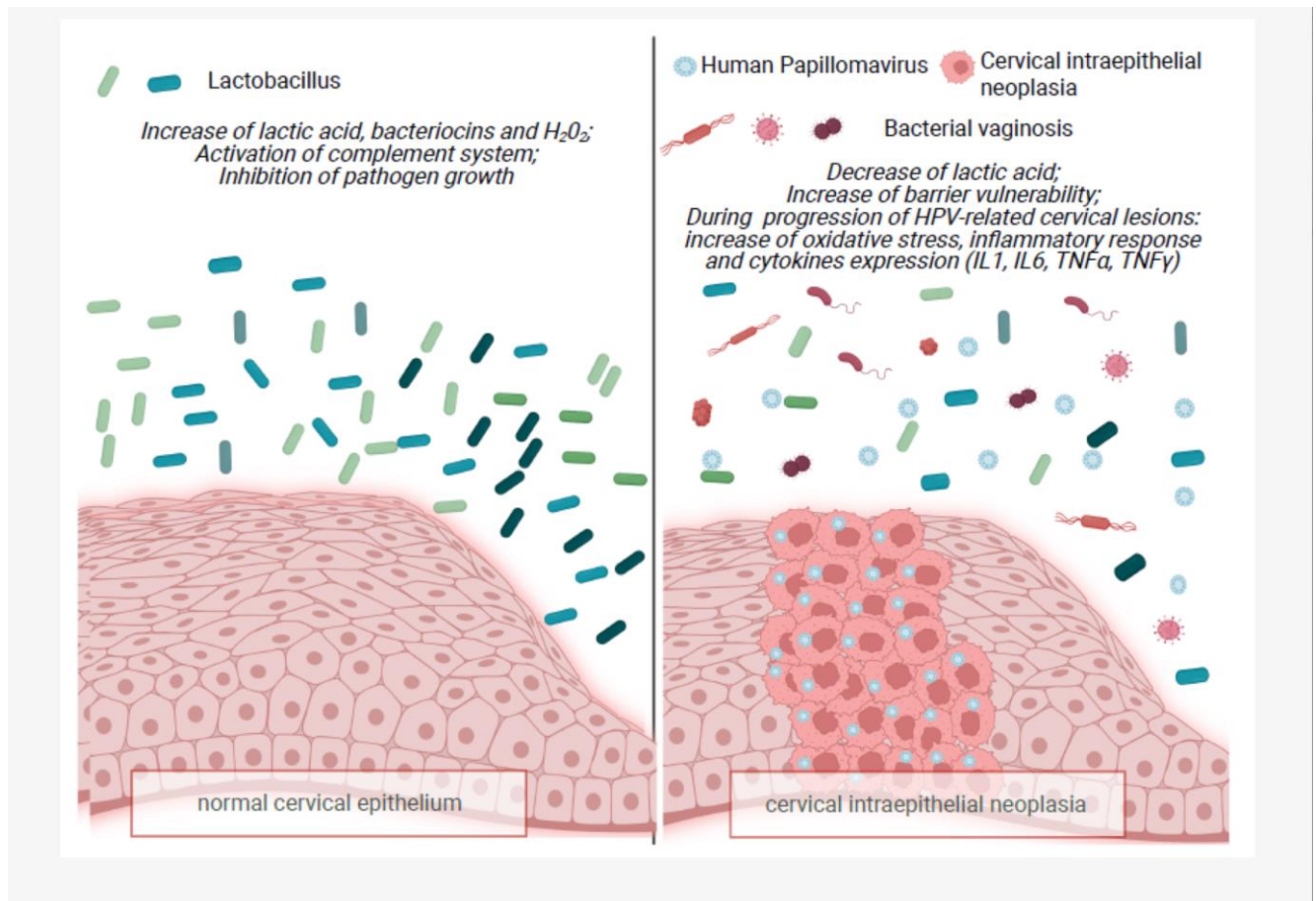


Рис. 1.5 Короткий опис взаємодії факторів, що впливають на мікробіоту піхви [15] Лактобактерії захищають нормальний епітелій шийки матки, бо підвищують рівень молочної кислоти, бактеріоцинів і пероксиду водню H_2O_2 , активізують систему комплементу, пригнічують патогенні фактори. Інфікування ВПЛ ВКР в поєднанні з бактеріальним вагінозом призводить до цервікальної інтраепітеліальної неоплазії за рахунок зниження рівня молочної кислоти, підвищення бар'єрної вразливості. Прогресування уражень шийки матки при ПВІ активізує оксидативний стрес, запальну реакцію та експресію цитокінів (інтерлейкінів 1, 6, фактора некрозу пухлини альфа і гамма).

1.5. Вікові аспекти ПВІ

Інфікованість ВПЛ превалює серед жінок 15-25 років, зменшуючись з віком. За оцінками експертів, носіями ВПЛ в США є 9,2 млн. сексуально активних підлітків у віці 15-24 роки, при цьому частота інфікованості серед учнів коледжів складає 43%.

Найбільш часто ВПЛ-інфекція зустрічається серед молодих жінок після початку статевого життя. Тенденція до поступового зниження інфікування ВПЛ відмічається до 40-50 років, після чого у деяких шарів населення наступає другий підйом, за яким знову йде спад. **Частота інфікування різко знижується після піку в молоді роки, можливо, внаслідок накопиченого імунітету, який дозволяє елімінувати інфекцію відразу після настання статевої активності.** Другий віковий пік розповсюдження інфекції, можливо, відображає втрату вперше набутого імунітету проти тих типів ВПЛ, якими були заражені жінки в більш молодому віці, або деякий ефект когорти (різна чутливість до зараження ВПЛ послідовними віковими групами по мірі старіння).

При цьому відмічено, що **у підлітків і молодих жінок відбувається більш швидке самовільне очищення (елімінація) від ВПЛ і регресія наявної ВПЛ-асоційованої патології в порівнянні з жінками більш старшого віку.** Так, при спостереженні групи молодих жінок з ПВІ персистенція ВПЛ через 1 рік виявлялася тільки у 30% жінок, а через 2 роки – всього у 9 %. При цьому клінічна регресія утворень відбулася у 80% пацієнток [16].

Встановлено, що середній термін елімінації ВПЛ у підлітків складає 8 місяців, інші спостереження вказують, що припинення носійства ВПЛ відбувається в середньому за 1,5 – 2 роки.

Приймаючи до уваги динамічність ПВІ у молодих жінок, в більшості зарубіжних практичних рекомендацій закликають до **більш бережливої тактики ведення підлітків, інфікованих ВПЛ, з наданням переваги спостереженню, а не деструктивним методам лікування.**

Результати обстеження жінок більш старшого віку неоднозначні, а частота інфікування складає від 3,5 до 18,3%. Доказано, що наявність ВПЛ підвищує

ризик розвитку CIN (cervical intraepithelial neoplasia) і у жінок старшого віку, відповідно, вони також потребують ДНК-тестування [17]. Оскільки регресія захворювань у цих жінок спостерігається рідше, ніж у молодих, **тактика ведення у жінок старшого віку повинна бути більш активною, з наданням переваги лікуванню, а не спостереженню.**

Дані літератури про швидкість і частоту переходу CIN в рак шийки матки неоднозначні. Після узагальнення результатів різних досліджень жінок з CIN в залежності від віку Американське товариство по раку (ACS, 2002) встановило, **що час переходу CIN II в рак у жінок до 25 років складає в середньому 54-60 місяців, у жінок 26-50 років – 41-42 місяці, у жінок після 51 року – 70-80 місяців.** За даними [2], при CIN I ймовірність її розвитку в інвазивний рак складає 1%, ймовірність зворотного розвитку до норми 60%, при CIN II інвазивний рак розвивається в 1,5% випадків, регресія до CIN I настає в 40% випадків, при CIN III інвазивний рак розвивається в 12% випадків, а зворотній розвиток до CIN II або CIN I спостерігається в 32% випадків. Показано також, **що при зараженні ВПЛ високого ризику досить швидко розвиваються CIN II і CIN III, часто обминаючи CIN I.**

На думку інших дослідників, середній вік хворих карциномою *in situ* - 29 років, тобто проходить близько 10 років від моменту інфікування до появи важкої неоплазії. Інвазивний рак реєструється у віці 49 років, коли виникають додаткові зміни в імунитеті, що ведуть до інвазії і метастазування.

1.6. Типоспецифічність вірусу папіломи людини

Встановлено, що папіломавіруси мають тканино- і типоспецифічність, тобто **кожен тип ВПЛ вражає свою тканину-мішень.** В даний час відомо більше 100 типів ВПЛ-інфекції, які були зведені в каталог за класифікаціями. Вони здатні викликати проліферативні процеси різної локалізації. Так, наприклад, тип 1 ВПЛ викликає бородавки на підшві, тип 2 – звичайні бородавки, тип 3 – плоскі бородавки, тип 4 – веруціформну епідермодисплазію

і т.д.

У зв'язку зі специфічністю ВПЛ об'єднали в групи шкірних і генітальних типів. З них більше 40 типів можуть інфікувати слизову верхнього відділу шлунково-кишкового тракту і аногенітальної області. Серед останніх називають **16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, і 68** типи ВПЛ, які мають високий онкогенний ризик, обумовлений їх високою частотою зв'язку з раком шийки матки на його преінвазивній стадії. Інші генітальні типи – **6, 11, 42-44** і деякі інші – зустрічаються рідко і відносяться до типів з низьким онкогенним ризиком або до не онкогенних типів, які викликають субклінічні ураження або клінічні гострокінцеві кондиломи, які відомі також як кондиломатозні висипання (множинні) або проста кондилома (одинична).

Таблиця 1. Ураження переважно шкіри різними типами ВПЛ [5]

Тип ВПЛ	Асоційовані ураження
1	Вульгарні і плоскі бородавки на кистях рук, підошві
2	Вульгарні і плоскі бородавки на кистях рук, верукозний стоматит
3	Плоскі та юнацькі бородавки
4	Вульгарні і плоскі бородавки на кистях рук і підошві, верукозний стоматит
7	Бородавки у робітників м'ясної промисловості
10	Плоскі бородавки, рідко гострокінцеві кондиломи
14,15,27	Плоскі бородавки
26,28-29	Шкірні бородавки
37	Кератоакантома
41	Шкірні бородавки, злоякісні новоутворення шкіри
55	Бовеноїдний папульоз

Таблиця 2. Ураження переважно уrogenітального тракту різними типами ВПЛ [5]

Тип ВПЛ	Асоційовані ураження
6	Гострокінцеві конділоми, дисплазія епітелію шийки матки, вульви, папіломатоз гортані (верукозний ларінгіт)
11	Гострокінцеві конділоми, дисплазія епітелію шийки матки, вульви
16	Дисплазія епітелію шийки матки, піхви, вульви, статевого члена, злоякісні новоутворення статевих органів, бовеноїдний папульоз, рідко злоякісні новоутворення порожнини рота
18	Дисплазія епітелію шийки матки, злоякісні новоутворення статевих органів
30	Злоякісні новоутворення гортані, дисплазія епітелію шийки матки
31,33	Дисплазія епітелію шийки матки, рідше рак шийки матки
35,58	Дисплазія епітелію шийки матки, рідше злоякісні новоутворення матки
39,40	Дисплазія епітелію шийки матки, статевого члена
42,44,45	Дисплазія епітелію шийки матки, гострокінцеві конділоми
43	Дисплазія епітелію шийки матки
51,52	Дисплазія епітелію шийки матки, злоякісні новоутворення епітелію шийки матки
53	Виявляється в епітеліальних тканинах органів уrogenітального тракту, не асоціюється з якими-небудь патологічними змінами
54	Гострокінцеві конділоми
56	Дисплазія епітелію шийки матки, злоякісні новоутворення
57	Папульозні зміни порожнини рота, дисплазія епітелію шийки матки
59	Дисплазія епітелію вульви
16+18+45	73,3% карциноми шийки матки

16+18 +45+31	76,9% карциноми шийки матки
16+18+45+ 31+33	80,3% карциноми шийки матки
16+18+45	89,7% аденокарциноми шийки матки
16+18+ 45+59	92,7% аденокарциноми шийки матки
16+18+45 +59+33	94,1% аденокарциноми шийки матки
61,62,68,70, 73	Передракові та онкологічні захворювання уrogenітального тракту

1.7. ВПЛ-інфекція як необхідна умова для виникнення раку шийки матки

Було показано в багатьох дослідженнях, що для виникнення раку шийки матки необхідний основний причинний фактор – ВПЛ-інфекція [3, 5, 6, 7, 15, 18, 19, 20]. Встановлення причинного зв'язку ВПЛ-інфекція – рак шийки матки породжує нові підходи до попередження раку шийки матки по двох напрямках: виявлення ВПЛ-інфекції в якості біологічної субстанції, що являє собою безсимптомний передвісник раку шийки матки, а також імунізація проти ВПЛ-інфекції з метою попередження виникнення подібних уражень.

Очевидно, що превентивні заходи боротьби проти ВПЛ-інфекції можуть мати навіть більше значення в боротьбі з раком, ніж попередження інших факторів ризику розвитку цієї патології.

1.8. Визначення ВПЛ-інфекції як основного фактора в етіології раку шийки матки

Результати ранніх епідеміологічних досліджень, отриманих в 1960-1970-х рр. для цервікальних новоутворень, вказували на необхідність створення моделі

інфекції, яка передається статевим шляхом, і мотивували дослідження по ідентифікації мікробної субстанції або субстанцій, які виступають в ролі етіологічного фактору. Отримані на той момент докази свідчили, що інфікування вірусом простого герпесу (HSV) може спровокувати захворювання на рак. Незважаючи на доказовість канцерогенності HSV як *in vitro*, так і *in vivo*, доказовий зв'язок з раком шийки матки був переважно опосередкованим. В 1980-х роках увага поступово переключилася на новий фактор – ВПЛ. Поява нових достовірних доказів із області молекулярної біології свідчила про те, що інфікування певними типами цього вірусу є основним етіологічним фактором раку шийки матки, що передається статевим (контактним) шляхом. За даними ряду епідеміологічних досліджень, **відносні ризики зв'язку ВПЛ-інфекції з раком шийки матки вимірюються двох- або трьохзначними цифрами – це найбільш сильні кореляції, які коли-небудь були отримані в епідеміології ракових захворювань.** ВПЛ-інфекція відповідає майже всім стандартним причинним критеріям в епідеміології хронічних захворювань. Той факт, що не всі і не завжди онкогенні типи ВПЛ призводять до раку шийки матки, викликає припущення, що **наявність самостійної ВПЛ-інфекції не є достатньою умовою захворювання раком шийки матки, тобто необхідні інші фактори.**

В 1995 році IARC (International Agency for Research on Cancer) віднесла 16 і 18 типи ВПЛ до класу канцерогенних для людини, а 31 і 33 типи – до можливо канцерогенних [3]. Така класифікація була сформована консервативно, на основі існуючих публікацій до 1994 року. В результаті її перегляду (2005), крім типів 16 і 18, було ідентифіковано 13 нових канцерогенних, тропних до слизової генотипів ВПЛ.

Про персистенцію інфекції можна говорити у випадку виявлення одного і того ж типу ВПЛ тричі протягом одного року. Персистуюча інфекція онкогенних штамів ВПЛ викликає 99,7% випадків РШМ, а штамми 16 і 18, за даними Munoz N. et al. (2004), відповідають за 71,5% випадків РШМ в Європі [21].

1.9. Проблема раку шийки матки та ПВІ в світі та Україні

Рак шийки матки (РШМ) займає друге місце в світі по розповсюдженості серед всіх злякисних новоутворень у жінок – 10% випадків (за виключенням раку шкіри немеланомного характеру). Згідно статистичних даних, тільки в 2002 році в світі було діагностовано 493 тис. нових випадків інвазивного раку шийки матки, з них 83% - в країнах, що розвиваються [22].

Згідно оцінок, щорічно в світі біля 273 тис. жінок гинуть від раку шийки матки, з них три четверті – в країнах, що розвиваються [22].

Менше 50% жінок, які проживають у країнах, що розвиваються, і захворіли раком шийки матки, живуть більше п'яти років, в той час як в розвинутих країнах ця цифра сягає біля 66% [23]. Встановлено, що рак шийки матки переважно уражає в перші роки постклімактеричного періоду тих жінок, які багато рожали.

За даними національного канцер-реєстру, **захворюваність раком шийки матки серед жінок у віці 20-24 роки за період з 1997 по 2001 роки в Україні збільшилася на 70%**. Проблема раку шийки матки веде до втрати репродуктивного потенціалу українського населення і є особливо актуальною в умовах затяжної демографічної кризи [23]. При обставинах існуючої повномасштабної агресії ця проблема набуває надзвичайно важливого значення.

Питання діагностики та лікування ракових та передракових захворювань шийки матки викладені в Наказі Міністерства охорони здоров'я України № 236 від 02.04.2014 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Дисплазія шийки матки. Рак шийки матки» [25].

Рак шийки матки належить до візуальних форм раку, тобто може бути своєчасно діагностованим під час рутинного гінекологічного огляду. Крім того, лікар може виявити і більш ранні зміни цервікального епітелію, а сучасні методи лікування дозволяють перервати ланцюг «дисплазія-cancer in situ-інвазивний рак». Тим не менше, в Україні кожний четвертий випадок раку шийки матки

діагностується на пізніх стадіях, коли шанси на збереження репродуктивної функції і тривалості життя різко знижуються. Кожна п'ята жінка помирає протягом першого року після виставленого діагнозу раку шийки матки [25].

В останній час досягнуто розуміння причинної залежності інфекції від конкретних генотипів (так званих типів високого ризику, або онкогенних типів) вірусу папіломи людини і раку шийки матки (IARC Working Group, 1995) [3], з'явився новий принцип в дослідженнях по виявленню і попередженню цервікальної внутрішньоепітеліальної неоплазії (CIN) і раку шийки матки. Крім поняття про CIN в зарубіжній літературі зустрічаються і терміни «vulvar intraepithelial neoplasia (VIN), «penile intraepithelial neoplasia (PIN) [1]. Усі ці варіанти патології об'єднані під назвою *внутрішньоепітеліальні неоплазії (VIN) або плоскоклітинні інтраепітеліальні ураження (squamous intraepithelial lesions - SIL).*

На даний час для вторинного попередження (скринінгу) розвитку цих патологій використовують цитологічний тест, а для підвищення точності ранньої діагностики – тест на ДНК онкогенних типів ВПЛ, який може також використовуватися в якості вторинного тесту при отриманні цитологічних результатів з мінімальними відхиленнями.

Є певні сподівання на покращення діагностики патологічних станів шийки матки та їх адекватного лікування в Україні. Однак, за даними Волошиной Н.Н. (2007), при використанні найбільш розповсюдженого для діагностики патології шийки матки цитологічного методу частота помилок складає 5-40%. Крім того, позитивні мазки не можуть бути показом до сліпої біопсії та лікування. Ситуація значно ускладнюється низькою якістю цитологічних досліджень внаслідок недотримання спеціалістами вимог до технології їх виконання [26].

Сучасні метааналізи, що охоплюють тільки дослідження, які виключали людський фактор, вказують на те, що середня чутливість цитологічної методики по виявленню CIN або інвазивного раку шийки матки складає 51%, а її середня специфічність – 98% [27]. **Головною проблемою в проведенні тестів з використанням Пап-мазків є висока частота отримання хибнонегативних**

результатів. Біля однієї третини хибнонегативних діагнозів можна приписати помилковій інтерпретації мазків і дві третини – недостатній кількості отриманих мазків та поганій якості їх вивчення [28]. Хибнонегативні діагнози мають серйозні медичні, фінансові і юридичні наслідки. Особливо гостро ця проблема стоїть в Північній Америці, де **хибнонегативні результати досліджень мазків є найбільш частою причиною судових розглядів внаслідок помилковості медичних діагнозів.**

Смертність при даному захворюванні висока навіть в розвинутих країнах. Як вказувалося на зустрічі експертів по ПВІ, якщо сьогодні не втілювати відповідні заходи, то після 2050 року у світі щорічно буде виникати рак шийки матки у 1 млн. жінок (EUROGIN international expert meeting, 2004) [29].

**Таблиця 3. Форми проявів аногенітальної ВПЛ-інфекції
(J.Handley, W.Dinsmore, 1994) [30]**

Особливості перебігу	Форми проявів
Клінічні форми	Бородавки (гострокінцеві конділоми, плоскі конділоми, вульгарні бородавки) Симптоматичні ВН (CIN, VIN, PIN)
Субклінічні форми	Безсимптомні ВН (CIN, VIN, PIN). На ранніх стадіях койлоцитоз, дискератоз з явищами дисплазії
Латентні форми	Відсутність морфологічних або гістологічних змін. Виявлення ДНК папіломавірусів людини

Розділ 2.

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАТОЛОГІЧНИХ СТАНІВ ЖІНОЧИХ ГЕНІТАЛІЙ, ПОВ'ЯЗАНИХ З ВІРУСОМ ПАПЛОМИ ЛЮДИНИ

2.1. Клінічні форми ПВІ

Екзофітні конділоми (ЕК) аногенітальної області відомі здавна і вважаються найбільш традиційними і часто діагностованими формами ПВІ. У переважній більшості випадків ЕК асоційовані з ВПЛ 6 та 11 типів. Вони можуть локалізуватися на шийці матки, стінках піхви, вульві, але найбільш часто – в місцях мацерації шкіри пахової області, промежини і перианальної області.

ЕК припідняті над поверхнею шкіри або слизової оболонки. Розрізняють три основні форми: гострокінцеву, папілярну, папуловидну. В клінічній практиці прийнята назва «гострокінцеві конділоми».

Всі форми ЕК мають спільну морфологічну структуру і загальну характеристику – екзофітний ріст. Вони можуть мати різну величину, аж до обширних пухлин типу гігантських конділом.

В деяких жінок ЕК можуть бути безсимптомними, у деяких викликають психологічний дискомфорт внаслідок косметичного дефекту, що проявляється відчуттям тривоги, вини, зниженням самооцінки, стурбованістю з приводу можливості мати дітей і ризику розвитку раку шийки матки, і навіть заважають нормальним статевим контактам.

Майже половина жінок з ПВІ ніяких скарг не пред'являють, а конділоми невеликих розмірів виявляються випадково. Під час вагітності екзофітна конділома схильна до бурхливого росту, після вагітності спонтанно регресує.

Частими скаргами у хворих з ЕК є білі, свербіж, печіння, відчуття дискомфорту в області вульви, дискомфорт при статевих контактах, дизуричні прояви.

При огляді часто виявляють супутні ознаки запального процесу у вигляді гіперемії слизових оболонок і шкіри, тріщини, виразки [31].

- Типові *гострокінцеві кондиломи* (ГК) представляють собою пальцевидні вирости епітелію з добре васкуляризованою сполучнотканинною стромою з тонкою ніжкою або широкою основою у виді поодиноких вузликів або численних епітеліальних виростів, що нагадують півнячий гребінь або цвітну капусту. На шкірі ГК мають білуватий або коричневий колір, на слизових – блідо-рожевий або червонуватий. Шийка матки уражається рідше, однак можуть зустрічатися різні форми кондилом, в тому числі «енцефалоїдні», які нагадують звивини головного мозку. Звичайно діагностика типових крупних і дрібних кондилом труднощів не викликає, біопсія не обов'язкова.

- *Плоскі кондиломи* частіше розміщені на шкірі. Розміри складають 3-7 мм в діаметрі, часто мають гіперпигментацію і гіперкератоз, відсутні пальцеподібні вирости. Потребують консультацію онколога, дерматолога і гістологічне дослідження біоптата. Нерідко виявляють 16 і 18 типи ВПЛ. Можливий плоскоклітинний рак шкіри.

- *Ураження у виді плям* з'являється на слизовій оболонці та шкірі у вигляді зміни її кольору (сірувато-білі, рожевувато-червоні або червонувато-коричневі плями) і, як правило, представляють собою проміжну форму ПВІ, тобто екзофітну кондилому в ранній стадії розвитку. Поверхня їх звичайно гладка, не мікропапілярна. Частіше зустрічається на епітелії малих і великих статевих губ, іноді поєднується з типовими гострокінцевими кондиломами. Поява плям звичайно обумовлена 6 і 11 типом ПВІ.

- *Гігантські кондиломи (Бушке-Левенштайна)* – досить рідка форма ПВІ. На початку проявляється утворенням дрібних елементів типу папілом в аногенітальній області. Елементи схильні до бурхливого росту і злиття з утворенням вогнища ураження з широкою основою і вегетаціями, ворсинчастими утвореннями, мацерацією, вторинним інфікуванням. Даний вид кондилом характеризується агресивним ростом в глибину дерми, а також рецидивуючим перебігом.

- *Бовеноїдний папульоз* асоціюються з 55 типом ВПЛ. Папульоз звичайно виникає в 25-35 років, клінічно проявляється гіперпигментованими, подібними

до лейкоплакії, папулами і плямами. При локалізації на шкірі має темно сірий або коричнево-чорний колір, на слизових оболонках – коричнево-червоний або білувато-сірий.

При екзофітних кондиломах необхідно проводити **диференційний діагноз** з різними дерматологічними та венерологічними захворюваннями.

- *Контагіозний молюск*, який викликається ДНК-вірусом, котрий не відноситься до ВПЛ, при уважному огляді представляє собою гладкі рожеві перлиноподібні та кольору нормальної шкіри папули та вузли з вдавненням посередині і білуватим кашкоподібним вмістом. Часто уражається лобкова область, внутрішня поверхня стегон. Ніколи не буває на шийці матки.

- *Широкі кондиломи* при сифілісі більш плоскі, на широкій ніжці, рожево-червоного кольору, щільні. Дуже важливими для діагностики є сифілітичний анамнез та позитивні серологічні тести.

- *Плоскоклітинні кондиломи* – це незливні поодинокі структури, які представляють собою вирости сполучної тканини, покриті майже нормальним плоским епітелієм. Зв'язок їх з ПВІ не доказаний, в теперішній час вони розглядаються, як доброякісні пухлиноподібні захворювання неясної етіології.

- *Псоріатичні бляшки* у ряді випадків також можуть значно виступати над поверхнею шкіри, але вони при цьому вкриті воску подібними сріблястими лусочками.

- *Обмежений нейродерміт* в стадії загострення може представляти собою папульозно-інфільтративні утворення, які покриті нормальною або дещо мацерованою шкірою рожевого забарвлення, і супроводжуються свербіжем. При затрудненні в діагнозі можуть допомогти антигістамінні препарати.

- *У чоловіків за ГК можна прийняти папульозне намисто* на голівці статевого члена, яке спостерігається частіше у підлітків і характеризується наявністю окремих папул діаметром біля 2 мм, які локалізуються на окружності голівки статевого члена або в області вуздечки статевого члена.

При диференційній діагностиці необхідно пам'ятати про *онкологічну* настороженість, оскільки зростає частота онкологічної патології.

Симптоматичні CIN мають виражені клінічні прояви, їх можна виявляти неозброєним оком, коли є ознаки ороговіння, екзофітного утворення або виразки.

2.2. Субклінічні форми ПВІ

Погляди на структуру генітального конділоматозу були радикально переглянуті в 1976 році після того, як А.Meisels і співавт. вперше описали генітальні плоскі та інвертовані (ендофітні) конділоми, визначивши їх принципову відмінність від екзофітних конділом. Ці автори вперше постулювали **цитоморфологічні ознаки ПВІ: койлоцитоз або балонування клітин**, що характеризується збільшеними, гіперхромними ядрами, оточеними чіткою зоною світлої цитоплазми.

Термін «плоскі конділоми» були запропонований у зв'язку з тим, що **процес перебудови відбувається в товщі епітелію**, і над поверхнею оточуючого епітелію дане утворення звичайно не підвищене. **Оскільки поверхневі клітини містять глікоген, конділома може бути йод позитивною, що може значно затруднювати її клінічне виявлення і робить кольпоскопічну картину неспецифічною.**

На теперішній час розрізняють декілька гістологічних різновидностей субклінічних форм ПВІ:

- плоска конділома;
- мала субклінічна форма;
- інвертована конділома з локалізацією в криптах;
- конділоматозний цервіцит і вагініт.

Поділ є умовним, бо різні форми можуть поєднуватися на шийці матки та інших відділах геніталій.

Перші три форми звичайно більш чітко обмежені на поверхні епітелію, кольпоскопічно мають приблизно однакову картину аномально зміненого епітелію.

Конділоматозний цервіцит і вагініт чітких контурів немає. При

кольпоскопії відмічається негладка хвиляста поверхня епітелію шийки матки або піхви. Розчином Люголя уражена ділянка епітелія забарвлюється більш менш рівномірно, однак верхівки дрібних сполучнотканинних сосочків, які пронизують епітелій, дещо припідняті над поверхнею і залишаються білуватими. Картина нагадує манну крупу з йод негативними вкрапленнями.

2.3. Латентна форма ПВІ або безсимптомне вірусоносійство

Це стан, коли ВПЛ виявляється методами молекулярної діагностики (ПЛР), однак ніяка клінічна або субклінічна патологія не виявляється. **Необхідності проводити масові обстеження з метою виявлення носійства ПВІ немає, проведення лікування доцільне тільки при появі клінічних ознак захворювання.**

Цервікальна інтраепітеліальна неоплазія (CIN) і рак шийки матки

- CIN I – слабка дисплазія з койлоцитозом, дискератозом або без них;
 - CIN II – помірна дисплазія з койлоцитозом, дискератозом або без них;
 - CIN III – важка дисплазія або карцинома *in situ* з койлоцитозом, дискератозом або без них.
- Мікроінвазивна плоскоклітинна і залозиста карцинома.

З 1953 року для позначення проліферативних процесів в епітелії застосовується термін «дисплазія», запропонований J. Reagan, затверджений ВООЗ в 1972 році.

З 1975 року використовується термін CIN (Cervical Intraepithelial Neoplasia – цервікальна інтраепітеліальна неоплазія).

Згідно з визначенням Krajevski NA (1974), дисплазія – це патологічний процес, при якому спостерігається порушення диференціювання клітин епітелія в результаті проліферації камбіальних елементів з розвитком їх атипії, втратою полярності і порушенням гістоструктури. **При дисплазії не відбувається інвазії базальної мембрани, є можливість зворотного розвитку процесу [32].**

За іншим визначенням, дисплазія – це патологічний процес, при якому

спостерігається порушення диференціювання клітин епітелію в поєднанні з їх проліферацією, розвитком атипії, втратою полярності, порушенням структурних особливостей епітеліального пласту із збереженням базальної мембрани і можливістю інволюції.

Диспластичні зміни виникають як в багатошаровому плоскому епітелії вагінальної частини шийки матки, так і в ділянках плоскоклітинної метаплазії. Спочатку в ділянках метаплазії спостерігаються зміни в області переходу між плоским та циліндричним епітелієм (в зоні трансформації) і потім розповсюджуються на вагінальну частину і\або в цервікальний канал. Дисплазія може розвиватися одночасно в декількох ділянках, при цьому зміни можуть бути різного ступеня вираженості.

Відмічено, що в більшості випадків CIN I регресує самостійно, в той час як прогресує тільки 25% цих утворень, 10% перетворюються в карциному in situ і тільки 1% CIN I переходить в інвазивний рак.

2.4. Морфологічні особливості папіломавірусної інфекції геніталій

Не тільки клінічно, але і структурно ПВІ геніталій – це поліморфна багато вогнищева патологія шкіри і слизових оболонок нижнього відділу генітального тракту, діагностика якої в ряді випадків представляє труднощі навіть для морфолога.

Відомо, що найбільш специфічними клітинами для ПВІ вважаються *койлоцити*, які утворюються в тканинах внаслідок цитопатичного ефекту ВПЛ. Вони представляють собою клітини багатошарового плоского епітелію проміжного типу із збільшеними в різній ступені ядрами, нерівною складчатою мембраною і гіперхроматозом. Цитоплазма зберігається тільки в периферичних відділах клітини з характерною навколо ядерною зоною просвітлення за рахунок дегенеративних змін і некрозу зруйнованих цитоплазматичних органел і складається з однієї або декількох порожнин.

Другою по специфічності клітиною при ПВІ вважається *дискератоцит*.

Дискератоцити представляють собою дрібні клітини багат шарового плоского епітелію з пікнотичними ядрами різної форми і величини та інтенсивною еозинофільною цитоплазмою, які розміщені комплексами в поверхневих шарах епітелію.

Екзофітна кондилома при гістологічному дослідженні представляє собою пухлиноподібне утворення деревовидної форми, поверхня якого вкрита багат шаровим епітелієм з вираженими папіломатозом, акантозом і паракератозом. Інколи, особливо на пізніх стадіях хвороби, видно гіперкератоз, який мікроскопічно характеризується присутністю в епітелії зернистого шару, покритого роговою ацидофільною речовиною. Практично завжди в гістологічних зрізах визначаються койлоцити або дискератоцити.

Гістологічно типова *плоска кондилома* представляє собою ділянку вагінальної частини шийки матки, покриту багат шаровим плоским або метапластичним епітелієм, з паракератозом, дискератозом і зануренням деяких ділянок в підепідермальну сполучну тканину (акантоз). В свою чергу сполучнотканинні сосочки з центрально розміщеними капілярами пронизують товщу епітелію, періодично доходючи майже до поверні епітеліального пласту (саме ці взаємні проростання і утворюють кольпоскопічну картину «мозаїка і пунктація»). При цьому в проміжному шарі епітелія зустрічаються скупчення одна ядерних і двоядерних клітин з койлоцитозом.

Як відомо, гістологічна картина CIN залежить від ступеня важкості ураження. **При CIN I недиференційовані (атипові) клітини займають до 1/3 товщини CIN багат шарового плоского епітелію, починаючи з базальної мембрани. Цитологічна діагностика CIN I затруднена, оскільки зміни спостерігаються тільки в глибоких шарах епітелію і атипові клітини не завжди попадають в мазок. Крім того, подібні зміни клітин спостерігаються при запальних, репаративних, дистрофічних та інших процесах на шийці матки, зокрема при гіпоестрогенних станах у жінки.**

При CIN II атипові клітини займають нижні 2/3 товщини епітелію, при CIN III майже вся товщина епітелію представлена недиференційованими

клітинами з гіперхромними атиповими ядрами і поліморфізмом клітинних елементів. Нерідко в зміненому епітелії спостерігаються мітози, в тому числі патологічні.

Необхідно відмітити, що при CIN спостерігаються два варіанта койлоцитозу. В одних спостереженнях на одній ділянці ураження одночасно зустрічаються ознаки плоскої кондиломи і дисплазії, в інших плоска кондилома визначається в ділянках епітелію, який дотичний до вогнища CIN.

В теперішній час не викликає сумнівів наявність прямого зв'язку між виявленням високоонкогенних типів ВПЛ в тканинах шийки матки і більш високим ступенем важкості CIN. Таким чином, виявлення ДНК ВПЛ при CIN і раку шийки матки, виявлення койлоцитів, специфічних для цитопатичної дії ВПЛ, в більшості взірців, дозволяє віднести цей патологічний стан до ВПЛ-асоційованих захворювань.

Гістологічне дослідження при *кондиломатозному цервіциті і вагініті* характеризується структурою багат шарового плоского епітелію з дрібними гострокінцевими виростами і наявністю койлоцитів. При цьому в більшості спостережень виявляється ВПЛ низькоонкогенних або не класифікованих серотипів.

Слід ще раз підкреслити, що ПВІ шийки матки у 64,2% хворих поєднується з хронічним цервіцитом, що утруднює диференційну діагностику обумовлених і необумовлених вірусами змін епітелію.

2.5. Стан імунітету при папіломавірусній інфекції геніталій

Імунна система організму, поряд із зовнішніми факторами, має великий вплив на перебіг папіломавірус-асоційованих захворювань. Так, наприклад, показана залежність характеру перебігу вірусної інфекції від системи головного комплексу гістосумісності, до якої відносяться антигени HLA.

У жінок з імунодепресією без ВІЛ-інфекції після трансплантація солідних органів: докази, що стосуються трансплантації нирок, серця/легень, печінки та

підшлункової залози, свідчать про постійне підвищення ризику неоплазії шийки матки та інвазивного раку, що демонструє важливість тривалого спостереження та лікування. Звіти демонструють збереження ризику протягом тривалого часу після трансплантації, наголошуючи на необхідності скринінгу протягом усього життя жінки. Захворюваність CIN і генітальними бородавками у жінок на фоні імуносупресії після трансплантації нирки збільшується в 16 разів. Жінки після трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин мають більший ризик СС, ніж загальна популяція. Жінки із запальними захворюваннями кишечника, які лікуються імуносупресивними препаратами, мають більший ризик неоплазії шийки матки та раку, ніж загальна популяція, і рекомендації для ВІЛ-інфікованих жінок є розумним підходом до скринінгу та спостереження цієї категорії пацієток. Усі жінки з системним червоним вовчаком, незалежно від того, отримують терапію імунодепресантами чи ні, а також жінки з ревматоїдним артритом, які отримують імуносупресивну терапію, мають більший ризик неоплазії шийки матки та раку, ніж загальна популяція [33, 34].

Також встановлено, що захворюваність CIN і ПВІ в 2-4 рази вище у ВІЛ-позитивних жінок, ніж у ВІЛ-негативних [35].

Показано, що у більшості жінок з клінічними і субклінічними формами ПВІ діагностуються ті або інші порушення клітинної і гуморальної ланок імунної системи.

Клітинний імунітет і ПВІ

Важливе значення надається клітинній ланці імунітету, особливо Т-лімфоцитам, оскільки ці клітини в кооперації з макрофагами здійснюють реалізацію морфогенетичної функції і передачу регенераційної інформації при пошкодженні клітин. Було встановлено, що рівень CD4+, CD8+, CD16+, CD19+ Т-лімфоцитів у пацієток з різними типами ВПЛ відрізняються від норми, співвідношення CD4+/CD8+ (імунорегуляторного індекса) лімфоцитів знижується, що приводить до несприятливого перебігу інфекції [4].

За даними літератури, співвідношення субпопуляцій CD4+ і CD8+-лімфоцитів, інфільтруючих епітелій, знижено в інфікованих ВПЛ взірцях CIN

пізніх стадій, причому мінімальне зниження відмічено у взірцях, взятих у хворих, у яких захворювання в подальшому регресувало, а максимальне – у взірцях від хворих з прогресуванням захворювання.

Вміст циркулюючих імунних комплексів в периферичній крові збільшений, що корелювало з розповсюдженістю і важкістю процесу.

Роль цитокінів в генезі ПВІ

Центральну роль в регуляції імунної відповіді, яка здійснюється як клітинною, так і гуморальною ланкою імунної системи, відіграють цитокіни – велика неоднорідна група розчинних факторів міжмолекулярної взаємодії, в яку, зокрема, входять інтерферони, інтерлейкіни, ростові фактори. В теперішній час в імунології про систему цитокінів склалася уява як про складну мережу, здатну до саморегуляції, де кожний компонент якої може дублювати, доповнювати, посилювати або подавляти ефект інших цитокінів [36].

Одним із найбільш ефективних неспецифічних факторів протівірусного захисту організму є *інтерферони*, які виділяють в окрему групу цитокінів. Інтерферони представляють собою гетерогенний клас білків, які продукуються ядро вмісними клітинами людського організму у відповідь на дію різних агентів (індукторів), і здатні подавляти репродукцію великої кількості мікроорганізмів. Система інтерферона виконує такі важливі функції, як захист організму від проникнення чужої генетичної інформації і підтримання гомеостазу [36].

Інтерферони також є активними імуномодуляторами і можуть здійснювати на клітинну і гуморальну ланку імунної системи як стимулюючий, так і інгібуючий ефект в залежності від типу, дози і тривалості дії на організм. Це дозволяє використовувати інтерферони в лікуванні ПВІ.

Найбільші зміни в інтерфероновому статусі викликають високоонкогенні 16 і 18 типи ВПЛ (у 91,1% пацієнток). Спостерігається значне зниження здатності клітин крові відповідати продукцією інтерферону у відповідь на дію індукторів, що свідчить про наявність тривалого періоду гіпореактивності – відмінної риси важкого хронічного запального процесу у більшості обстежених пацієнток.

Відомо, що вірусами папіломи не інфікуються антиген-презентуючі клітини (АПК), уникаючи тим самим прямого шляху активації імунітета. Ранні вірусні білки ВПЛ локалізуються в основному в ядрі інфікованих клітин, і у хворих з ВПЛ-індукованою дисплазією реєструється дуже слабка імунна відповідь на ці білки. В той же час ранні білки ВПЛ синтезуються активно та індукують процеси малігнізації інфікованих клітин. Синтез капсидних білків ВПЛ протікає повільно і в малих кількостях, гальмуючи розвиток противірусного імунітету. Таким чином, в процесі еволюції склався механізм, при якому вірусна інфекція на молекулярному рівні захищається від системної дії імунітета господаря.

Локальний імунітет і локальна імуноterapia

Оскільки ВПЛ уражає епітеліальні покриви, велике значення при ПВІ має стан системи місцевого захисту органів репродуктивної системи. Слизові оболонки, які являються механічним і функціональним бар'єром, відіграють роль імунного фільтра, в якому можна виділити гуморальні (лізоцим, імуноглобуліни, інтерлейкіни, інтерферони) та клітинні (Т і В лімфоцити, макрофаги, клітини Лангерганса) компоненти.

У хворих на ПВІ відмічається зниження кількості клітин Лангерганса та імунної відповіді цервікальних лімфоцитів. Знижені функціональна активність натуральних кілерів (НК), рівень основних сироваткових імуноглобулінів. Проведені дослідження показали, що при передраковій патології шийки матки гуморальна ланка імунної системи була змінена у більшості хворих локально в цервікальному каналі. Так, у хворих виявлені більш виражені зміни, які полягають у зниженні концентрації в цервікальному слизу IgA, IgG, і появі IgM, які в здорових жінок не визначалися.

2.6. Роль апоптозу в розвитку ПВІ і раку шийки матки

Апоптоз, або програмована загибель клітин, є універсальним фізіологічним процесом, що підтримує гомеостаз. Завдяки апоптозу відбувається видалення клітин, які перенесли неопластичну трансформацію, чи мають генетичні або інші порушення, що здатні призвести до розвитку рака. Тому інгібування

апоптозу при певних патологічних станах стає причиною бурхливої проліферації анапластичних клітин. При прогресуванні CIN рівень апоптозу в тканинах шийки матки знижується, що дозволяє розглядати його в якості прогностичної ознаки неоплазії та одного з шляхів її регресії. В теперішній час у світі йде активна розробка засобів впливу на апоптоз і, відповідно, управління неопластичним процесом.

Таким чином, **на сьогоднішній час визнаним є факт, що клінічні прояви ПВІ визначаються не тільки типом ВПЛ, але і станом імунної системи хворої. ПВІ маніфестує на фоні змін імунітету як на локальному, так і на системному рівні. Це обумовлює необхідність оцінки стану імунітету при обстеженні хворих і його корекції на всіх рівнях.**

Розділ 3.

ДІАГНОСТИКА ПАТОЛОГІЧНИХ СТАНІВ ЖІНОЧИХ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ, АСОЦІЙОВАНИХ З ПАПЛОМАВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

На сьогодні в Україні, як і в цілому у світі, філософія діагностики патологічних станів статевих органів жінки, пов'язаних з ВПЛ, і, зокрема, шийки матки, базується на «трьох китах»: - цитологічний скринінг з тестуванням на ВПЛ (котест); - кольпоскопія; - біопсія [37]. Скринінгу підлягають жінки віком від 18 до 65 років або через рік від початку статевого життя, усім жінкам після 30 років рекомендовано визначити наявність ВПЛ ВКР. При наявності показів тестування на ВПЛ слід проводити незалежно від віку.

3.1. Контингент для обстеження на ПВІ

Обстеженню підлягають:

- Сексуально активні жінки, які рано розпочали статеве життя і мають велику кількість статевих партнерів;
- Жінки з ознаками запалення шийки матки та/або запальним типом цитології (тип II за Папаніколау);
- Жінки з бактеріальними ІПСШ;
- Жінки із скаргами на патологічні виділення і свербіж;
- Пацієнтки з виявленими факторами ризику ПВІ;
- Пацієнтки з будь-якими утвореннями на шийці матки;
- Пацієнтки з кондиломоподібними утвореннями на зовнішніх статевих органах.

3.2. Основні методи діагностики стану шийки матки при ПВІ:

- Клініко-візуальний метод;
- Кольпоскопія;
- Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) або молекулярна діагностика;

- Цитологічна діагностика (класифікації цитологічних мазків за Папаніколау і системою Бетесда);
- Гістологічне дослідження біоптату зміненої тканини.

3.3. Клініко-візуальний метод

Провідний метод діагностики ПВІ геніталій. Передбачає рутинний огляд вульви, піхви, шийки матки, промежини. Проводиться завжди при первинному огляді. При огляді можуть виявлятися папілярні розростання різної форми і локалізації, що дозволяє легко їх ідентифікувати (рис. 3.1, 3.2, 3.3).

При дзеркальному дослідженні, якщо немає можливості виконати кольпоскопію, можна провести візуальний тест з 3-5% розчином оцтової кислоти та 2-3% розчином Люголя. Атипово змінений епітелій визначається при огляді як *ацетобіла пляма* після обробки оцтовою кислотою або *йоднегативна пляма* після обробки розчином Люголя. Це є причиною для скерування пацієнтки на кольпоскопію. Якщо візуальних ознак патологічних змін немає, можна обмежитися цитологічним мазком, ПЛР на ВПЛІ ВКР, якщо результати негативні – рекомендують спостереження (наступний огляд через 1 рік).



Рис. 3.1 Жінка 56 років, після 2 фізіологічних пологів.

Огляд зовнішніх статевих органів. На шкірі перианальної ділянки і промежини визначаються поодинокі та групові розростання у вигляді півнячого гребінця рожевого кольору висотою до 1,5-2 см. Ці конділоми викликаються низькоонкогенними типами ВПЛ, у 90-95% випадків - 6 і 11 типів.

Картина відповідає: широкі конділоми промежини та перианальної ділянки.



Рис 3.2 Жінка віком 25 років, не народжувала.

Огляд зовнішніх статевих органів. В нижній третині вульви на її слизовій частині визначаються множинні дрібні сосочкові невисокі розростання, що зливаються, внаслідок чого статеві губи дещо розходяться в сторони.

Картина відповідає: гострокінцеві кондиломи вульви.

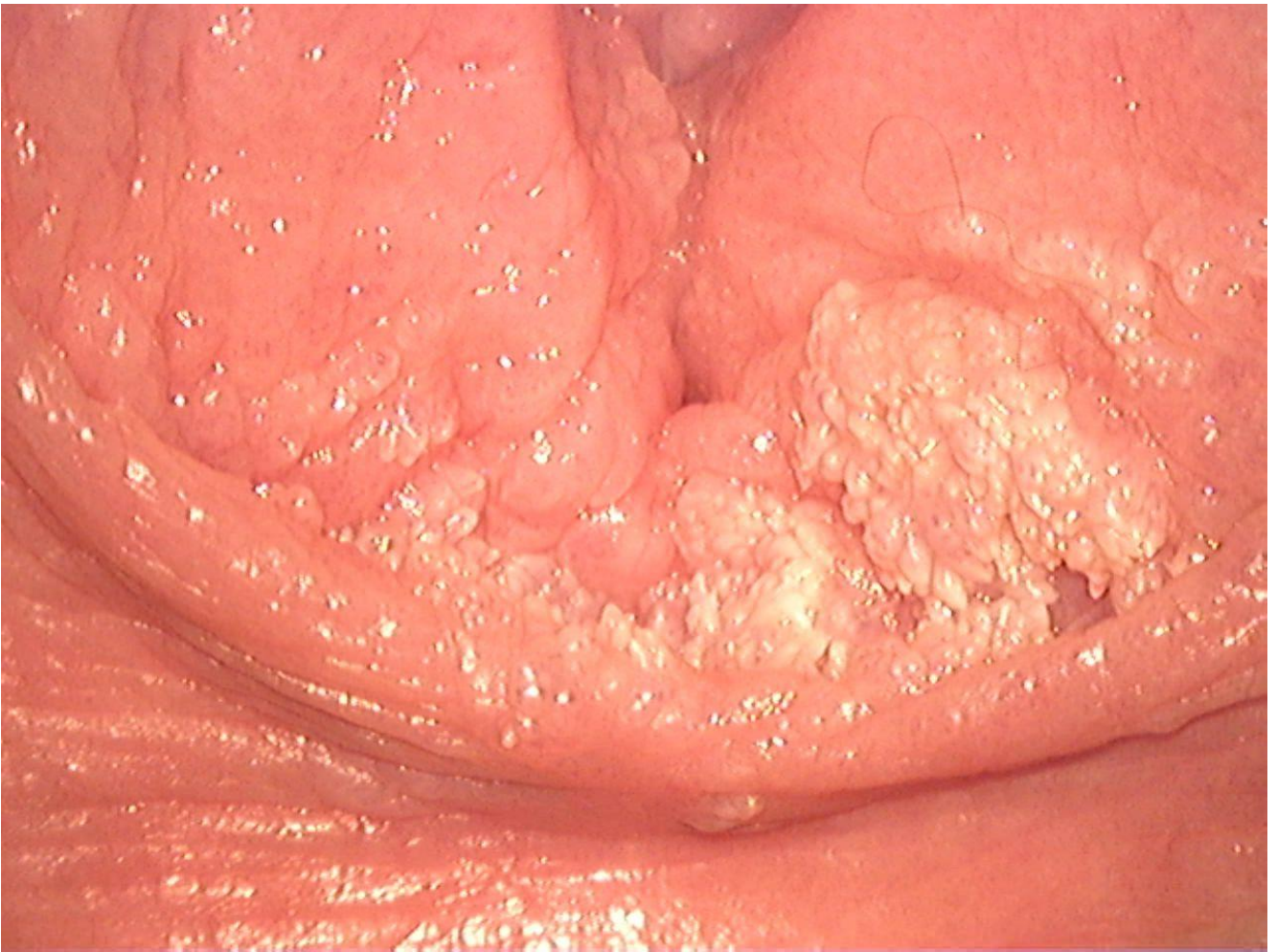


Рис. 3.3 (продовження 3.2). У жінки 25 років після розведення в сторони статевих губ гострокінцеві конділоми на слизовій оболонці вульварного кільця при вході у піхву.

3.4. Кольпоскопія

Високо інформативний метод огляду шийки матки за допомогою системи лінз та освітлення, що дає 10-30-ти кратне збільшення і дозволяє виявити дрібні патологічні зміни (називається проста кольпоскопія). Найбільш клінічно важливим є метод розширеної кольпоскопії, який передбачає проведення декількох варіантів епітеліальних тестів з метою оцінки реакції тканин у відповідь на їх обробку різними медикаментозними засобами. Нормальна картина – багатошаровий плоский (вагінальна частина шийки матки) і циліндричний епітелій (цервікальний канал), зона трансформації. Атипова (аномальна) картина – ацетобілий епітелій, мозаїка, пунктація, атипові судини.

Детальний опис даних елементів можна знайти в посібниках по кольпоскопії.

При кольпоскопії слід оцінювати:

- Зону стикування епітелію різних типів. Стик циліндричного та багатошарового плоского епітелію у жінок репродуктивного типу знаходиться в області зовнішнього зіву, в молодих жінок – на екзоцервіксі, у літніх жінок – всередині цервікального каналу. При патологічних процесах характер стику змінюється.

- Плоскоклітинна метаплазія – нормальний фізіологічний процес, при якому клітини ектопічного циліндричного епітелію, захищаючись від несприятливого кислого середовища піхви, трансформуються в клітини плоского епітелію і ектопія перекривається багатошаровим плоским епітелієм. Така метаплазія може приводити до різних патологічних станів, в т.ч. і до атипії. Метапластичний епітелій різного ступеню зрілості є основним морфологічним субстратом для зони трансформації. *Метапластичний епітелій дуже чутливий для різних факторів, особливо до ВПЛ, тому в 90% випадків саме в зоні трансформації, особливо при наявності незрілого епітелію, розвивається цервікальна неоплазія.* Повністю зрілий метапластичний епітелій практично не відрізняється від оригінального (природного) багатошарового плоского епітелію.

- Відкриті залози. В цервікальному каналі в циліндричному епітелії істинних залоз немає, є тільки щілини і крипти-псевдозалози; вистилаючи їх клітини продукують слиз. При метаплазії псевдозалози перекриваються, деякі протягом певного часу залишаються відкритими. При кольпоскопії псевдозалози мають вигляд виходів слизу у виді точки з чіткими контурами овальних отворів.

- Закриті залози (наботові кісти). Коли при метаплазії зовнішній хід псевдозалози закривається, всередині накопичується секрет. З часом цей секрет розтягує залозу, викликає розширення судин і перифокальне запалення, виникають наботові кісти. Вміст їх може бути слизистим, гнійним, кров'янистим.



Рис. 3.4 Жінка 28 років. В анамнезі одні роди.

Проста кольпоскопія. Шийка матки переважно покрита багат шаровим плоским епітелієм блідо-рожевого кольору. У цервікальному каналі слиз, що тонким прозорим шаром покриває поверхню слизової, внаслідок чого зображення недостатньо чітке.



Рис 3.5 Жінка 38 років, після двох фізіологічних пологів.

Проста кольпоскопія. Багатошаровий плоский епітелій блідо-рожевого кольору, за винятком невеликої ділянки шийки матки на передній губі, де визначається ніжна мережа дрібних судин. Вертикально розміщений тяж сіруватого кольору, тяж білого кольору на боковій і задній губі шийки матки - цервікальний слиз в овуляторній фазі менструального циклу. Зона стику епітеліїв видима нечітко, бо покрита слизом.

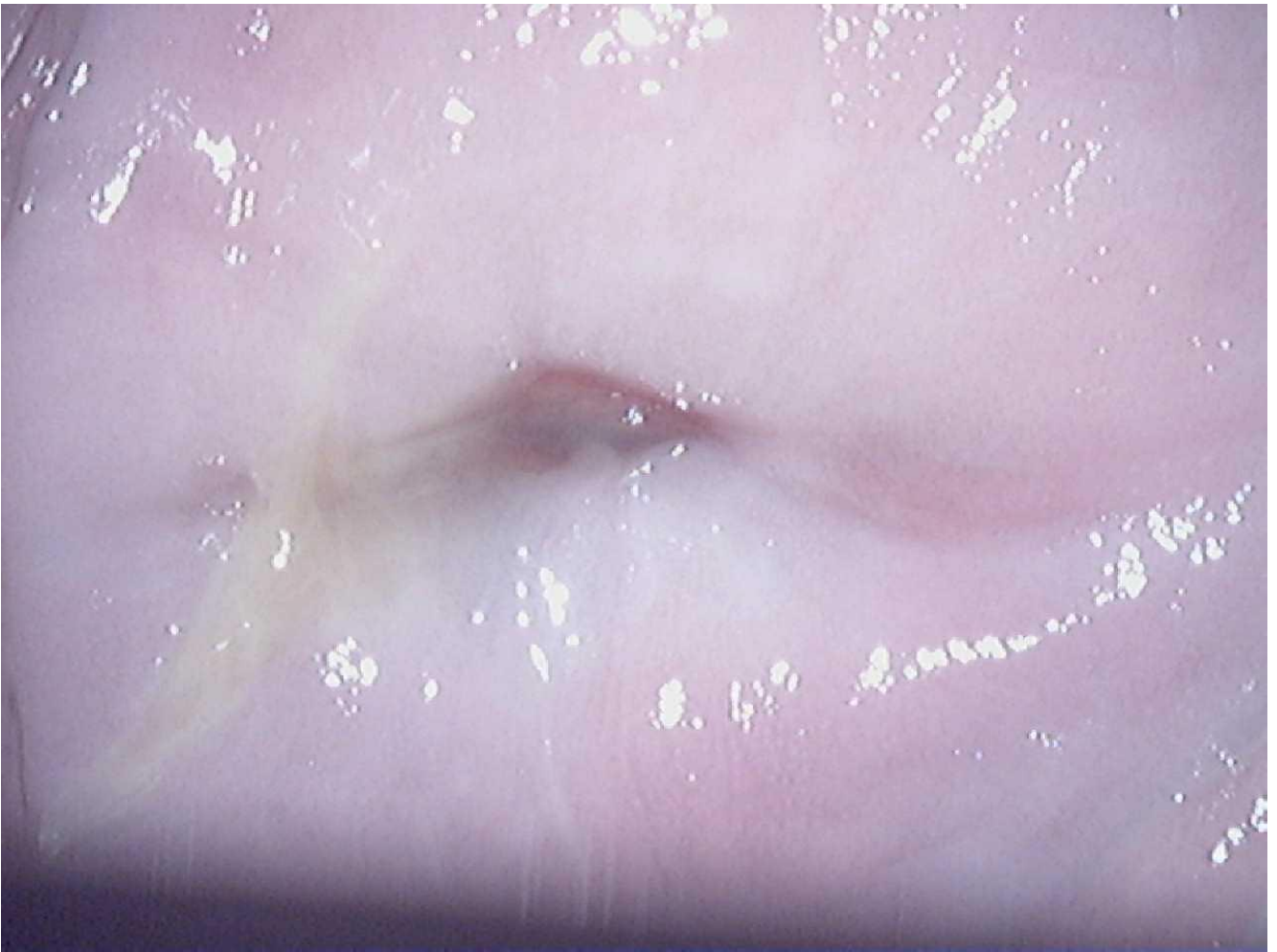


Рис. 3.6 Жінка віком 42 роки, стан після радіохвильової ексцизії шийки матки.

Проста кольпоскопія. Багатошаровий плоский епітелій блідо-рожевого кольору повністю покриває шийку матки. Тяжі слизу на шийці матки і в цервікальному каналі.

Епітеліальні тести

Проба з 3-5% розчином оцтової кислоти

Оцтова кислота видаляє поверхневий слиз і робить більш вираженими атипові ділянки на поверхні епітелія. Внаслідок тимчасової коагуляції білків і міжклітинної дегідратації відбувається набухання клітин, скорочення під епітеліальних судин, анемізація тканин, зміна кольору. Ця проба є найважливішою в розширеній кольпоскопії, оскільки дає максимум інформації про стан епітелію. Проба дозволяє чітко диференціювати плоский епітелій від

циліндричного, виявити метапластичний або атиповий епітелій. Ефект побіління епітелія триває 1-5 хвилин.



Рис. 3.7 Жінка 28 років (та сама, що на рис. 3.4).

Розширена кольпоскопія з 5 % розчином оцтової кислоти. Адекватна кольпоскопічна картина. Лінія стику між циліндричним та плоским епітелієм візуалізується повністю. Зона трансформації 1 типу. Нормальна кольпоскопічна картина: шийка матки покрита багат шаровим плоским епітелієм, декілька відкритих залоз на межі лінії стику.

Кольпоскопічна картина відповідає: доброякісний стан шийки матки. Зона трансформації. Вікова норма.

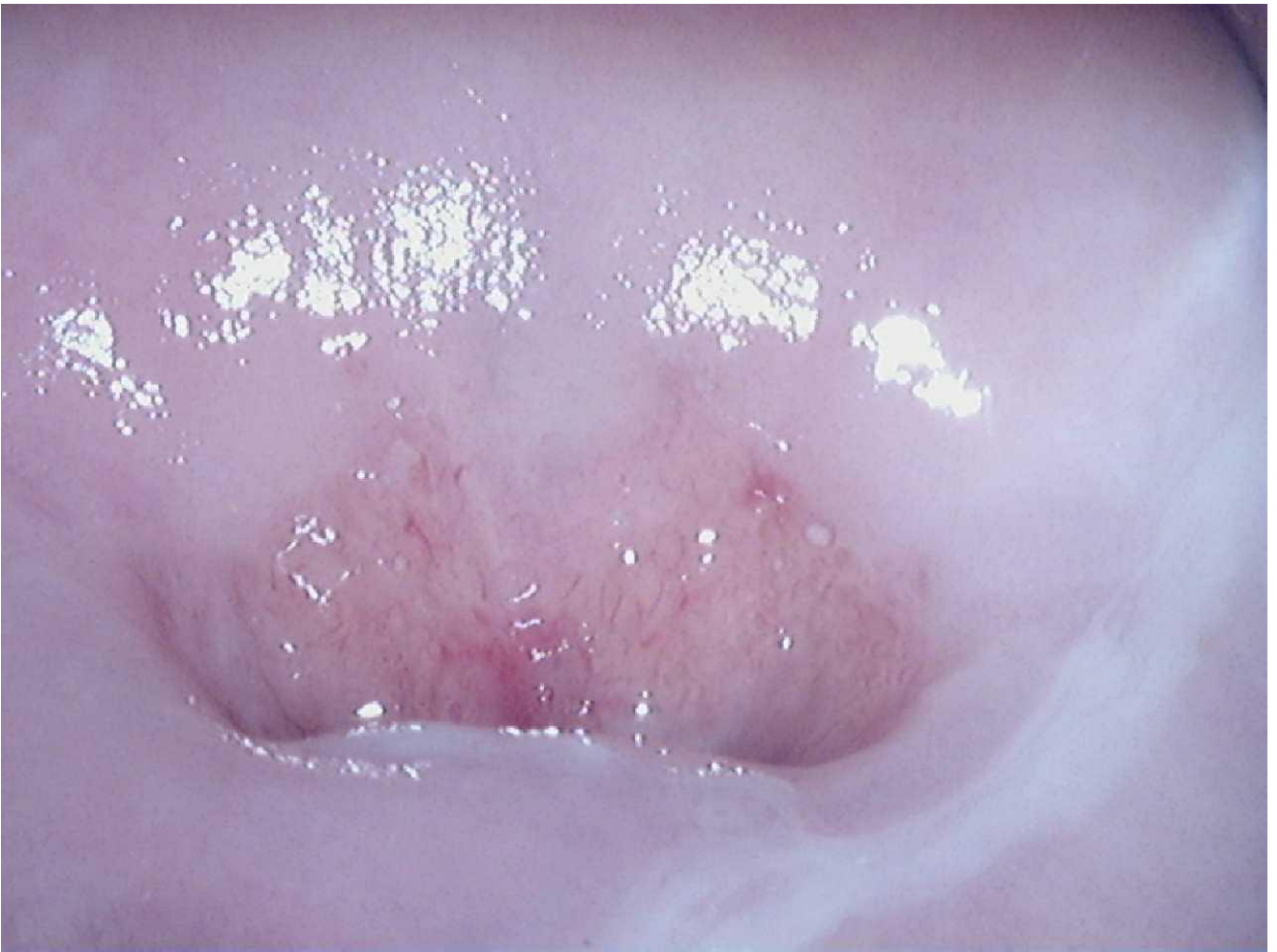


Рис. 3.8 Жінка віком 38 років (та сама, що на рис. 3.5).

Розширена кольпоскопія з 5 % розчином оцтової кислоти. Адекватна кольпоскопічна картина. Лінія стику (перехідна лінія) візуалізується не повністю, на передній губі видима добре, хвиляста, нечітка. Зона трансформації 2 типу.

Кольпоскопічна картина відповідає: доброякісний стан шийки матки. Зона трансформації. Вікова норма.



Рис. 3.9 Жінка 42 років (та сама, що на рис. 3.6).

Розширена кольпоскопія з 5 % розчином оцтової кислоти. Адекватна кольпоскопічна картина. Межа стику між епітеліями візуалізується повністю. Багатошаровий плоский епітелій.

Кольпоскопічна картина відповідає: нормальний стан шийки матки.



Рис. 3.10 Жінка 19 років. Проста кольпоскопія.

Циліндричний епітелій у вигляді дрібних сосочків або жаб'ячої ікри покриває близько $\frac{2}{3}$ поверхні вагінальної частини шийки матки, при доторкуванні дзеркалом легко травмується і кровоточить. На деяких ділянках визначається метапластичний епітелій і виражена судинна мережа.



Рис. 3.11 Жінка 19 років (та сама, що на рис. 3.10.)

Розширена кольпоскопія з 5 % розчином оцтової кислоти.

Адекватна кольпоскопічна картина. Зона трансформації 1 типу. Нормальна кольпоскопічна картина: циліндричний епітелій у вигляді дрібних сосочків покриває близько $\frac{2}{3}$ поверхні шийки матки; ділянка шийки матки у сегменті 4-6 годин умовного циферблату покрита блідим метапластичним епітелієм з численними дрібними вивідними протоками псевдозалоз; розширені судини в цій ділянці звужуються після дії оцтової кислоти.

Кольпоскопічна картина відповідає: доброякісний стан шийки матки. Ектопія циліндричного епітелію. Зона трансформації. Вікова норма.



Рис. 3.12. Жінка 32 років, в анамнезі двоє родів. Проста кольпоскопія.

Внаслідок травматичного пошкодження шийки матки під час родів зовнішній зів простягається між боковими частинами шийки матки, від чого передня і задня губа частково вивернуті і покриті епітелієм, який внаслідок слизу чітко не ідентифікується. Добре помітна виражена мережа дрібних судин. Цей стан називається післяродовий ектропіон.



Рис. 3.13 Жінка 32 років (та сама, що на рис. 3.12)

Розширена кольпоскопія з 5 % розчином оцтової кислоти.

Адекватна кольпоскопічна картина. Межа стику між епітеліями візуалізується повністю. Зона трансформації 1 типу. Ектопія циліндричного епітелію на передній і задній губах, вогнища метаплазії у вигляді вузьких довгих язиків, відкриті вивідні протоки псевдозалоз. Судини реагують на оцтову кислоту спазмом. Велика кількість прозорого слизу свідчить про фазу овуляції.

Кольпоскопічна картина відповідає: доброякісний стан шийки матки. Післяпологовий ектропіон. Ектопія циліндричного епітелію. Зона трансформації.



Рис. 3.14 Жінка 39 років. В анамнезі 2 фізіологічних пологів.

Проста кольпоскопія.

Привідкритий зовнішній зів із рясними прозорими слизовими виділеннями, від котрих зображення нечітке. Навколо зовнішнього зіву ділянка гіперемії, особливо на задній губі, що може бути характерно для ектопії циліндричного епітелію (псевдоерозія). Переважно на передній губі дрібні ділянки білого кольору, що може бути характерним для метаплазії. Інша видима бокова частина шийки матки покрита багат шаровим плоским епітелієм з вираженою судинною сіткою.



Рис. 3.15 Жінка 39 років (та сама, що на рис. 3.14).

Розширена кольпоскопія з 5 % розчином оцтової кислоти.

Адекватна кольпоскопічна картина. Зона трансформації 2 типу. Перехідна зона між епітеліями видима чітко, підозр не викликає. Ектопія циліндричного епітелію навколо зовнішнього зіву, частково покрита метапластичним тонким блідим епітелієм у виді острівців з формуванням вивідних протоків залоз - незавершена зона трансформації. Сформована перша дрібна ретенційна кіста на 3 години. Судини добре реагують на оцтову кислоту, внаслідок чого гіперемія зменшилася. Відмічається легка ранимість метапластичного епітелію.

Кольпоскопічна картина відповідає: доброякісний стан шийки матки. Ектопія циліндричного епітелію. Зона трансформації.



Рис. 3.16 Жінка 37 років. В анамнезі 2 родів шляхом кесаревого розтину.

Проста кольпоскопія.

Шийка матки покрита багат шаровим плоским епітелієм. Навколо зовнішнього зіву визначаються чотири ретенційні кісти шийки матки (кісти Набота), епітелій над якими містить локально розширені судини, як наслідок завершеної трансформації епітелію. Три кісти менших розмірів, розміщені глибше, тому менш видимі. Кіста шийки матки, розташована на 10 годину умовного циферблату, більша розміром, розміщена поверхнево, колір епітелію над нею жовтуватий (свідчить про інфікування умовно-патогенною коковою флорою). Поряд видима відкрита протока залоз у вигляді темної точки. Слиз виділяється з цервікального каналу прозорий, що вказує на середину менструального циклу.



Рис. 3.17 Жінка 37 років (та сама, що на рис. 3.16)

Розширена кольпоскопія з 5 % розчином оцтової кислоти.

Адекватна кольпоскопічна картина. Зона стику між епітеліями на рівні зовнішнього зіву, видима повністю. Зона трансформації 2 типу. Багатошаровий плоский епітелій покриває всю поверхню шийки матки. Навколо зовнішнього зіву зрілий метапластичний епітелій над ретенційними кістами, судини над ними звузилися. Відкрита вивідна протока.

Кольпоскопічна картина відповідає: доброякісний стан шийки матки. Зона трансформації.



Рис. 3.18 Жінка віком 26 років. Не народжувала.

Проста кольпоскопія.

Шийка матки покрита багатошаровим плоским та ділянками метапластичного епітелію. Над останніми визначається капілярна сітка у вигляді мозаїки.



Рис. 3.19 Жінка 26 років (та сама, що на рис. 3.18)

Розширена кольпоскопія з 5 % розчином оцтової кислоти.

Адекватна кольпоскопічна картина. Зона стику між епітеліями визначається повністю. Зона трансформації 1 типу. Аномальна кольпоскопічна картина. Метапластичний епітелій має тонкий оцтово-білий колір з нерівними нечіткими контурами, що займає більше половини поверхні шийки матки і ніжну мережу дрібних судин, що нагадують переважно ніжну мозаїку, в деяких місцях - ніжну пунктацію.

Кольпоскопічна картина відповідає: ураження шийки матки слабого ступеня.



Рис. 3.20 Жінка 22 роки. Не народжувала.

Проста кольпоскопія. Багатошаровий плоский епітелій без явних видимих патологічних змін.



Рис. 3.21 Жінка 22 років(та сама, що на рис. 3.20). Не народжувала.

Розширена кольпоскопія з 5 % розчином оцтової кислоти. Адекватна кольпоскопічна картина. Межа стику між епітеліями проходить по зовнішньому зіву.

Аномальна кольпоскопічна картина. На передній губі з 9 до 1 години умовного циферблату тонкий оцтово-білий епітелій розміром біля 10 % від поверхні цервікса з нерівними нечіткими контурами, пронизаний тонкими судинами у вигляді ніжної мозаїки.

Кольпоскопічна картина відповідає: ураження шийки матки слабого ступеня. Підозра на плоску кондилому шийки матки.



Рис. 3.22 Жінка 26 років. В анамнезі одні роди.

Розширена кольпоскопія з 5 % розчином оцтової кислоти.

Аномальна кольпоскопічна картина. На передній губі шийки матки на 12-1 години циферблату в межах метапластичного епітелію розміром біля 8 % від площі цервікса виявлена тонка оцтово-біла ділянка з нерівними нечіткими контурами у вигляді ніжної пунктації.

Кольпоскопічна картина відповідає: слабе ураження шийки матки.



Рис. 3.23 Жінка віком 35 років.

Розширена кольпоскопія з 5 % розчином оцтової кислоти

Адекватна кольпоскопічна картина. Межа стику між епітеліями визначається повністю. Зона трансформації 2 типу.

Аномальна кольпоскопічна картина. На передній губі шийки матки на 12-1 годин циферблату оцтово-біла ділянка розміром біля 10 % від площі цервікса з нерівними нечіткими контурами у вигляді ніжної пунктуації.

Кольпоскопічна картина відповідає: ураження шийки матки слабого ступеня.



Рис. 3.24 Жінка 33 років. Після 2 родів.

Розширена кольпоскопія з 5 % розчином оцтової кислоти. Адекватна кольпоскопічна картина. Межа стику епітеліїв візуалізується повністю. Зона трансформації 1 типу. Множинні вивідні протоки залоз.

Аномальна кольпоскопічна картина. В межах зони трансформації на 8-9 годину циферблату розміром близько 5 % від площі шийки тонкий оцтово-білий епітелій з ніжною пунктацією.

Кольпоскопічна картина відповідає: ураження шийки матки слабого ступеня.

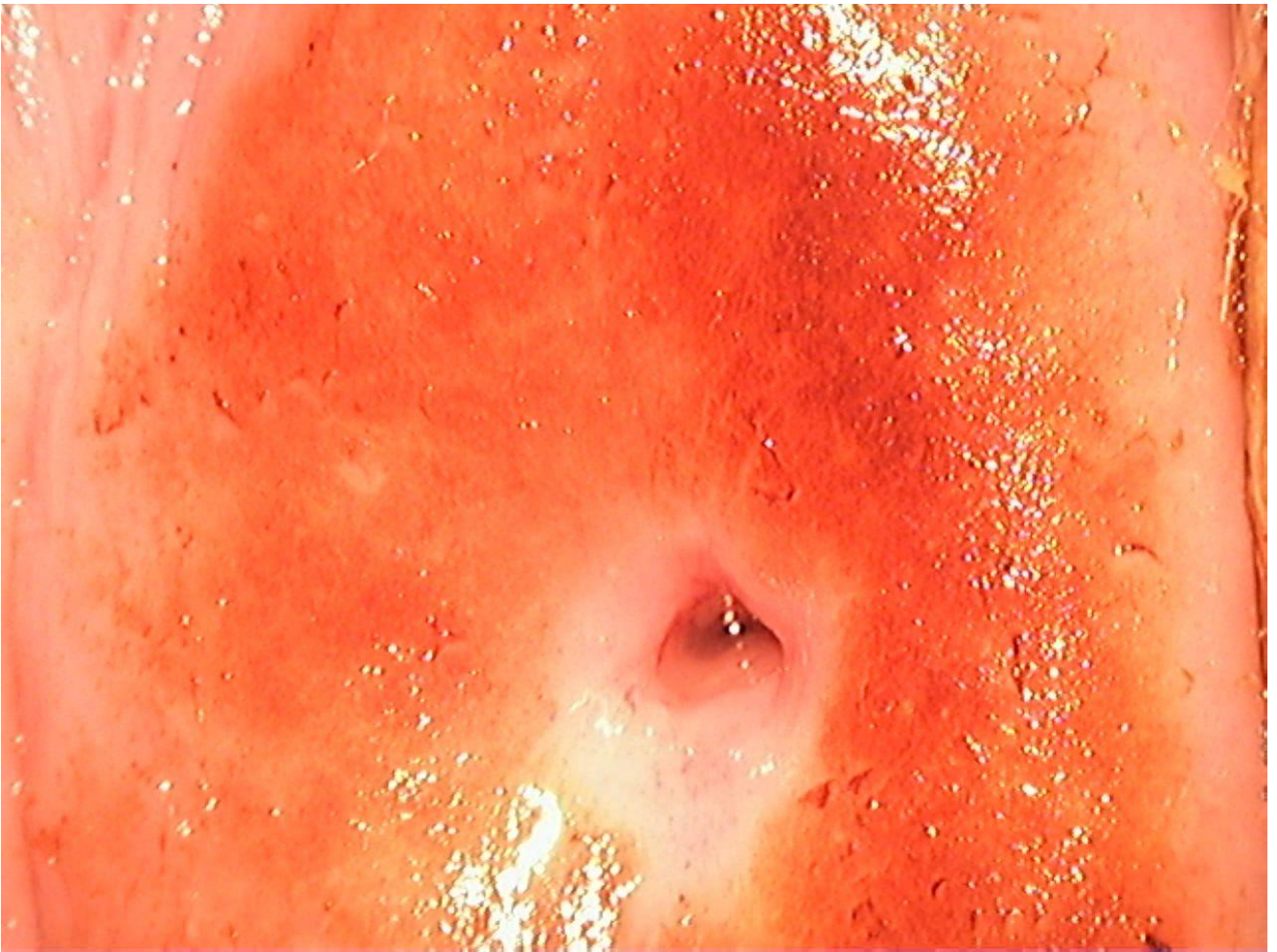


Рис. 3.25 Жінка 25 років, не народжувала. Стан після біопсії шийки матки з приводу підозри на дисплазію на фоні ВПЛ 16 типу (6 місяців).

Розширена кольпоскопія з 3 % розчином Люголя.

Адекватна кольпоскопічна картина. Межа стику епітелію визначається на рівні зовнішнього зіву повністю. Багатошаровий плоский епітелій, тканини шийки рівномірно забарвлені в слабо коричневий колір.

Кольпоскопічна картина відповідає: норма.

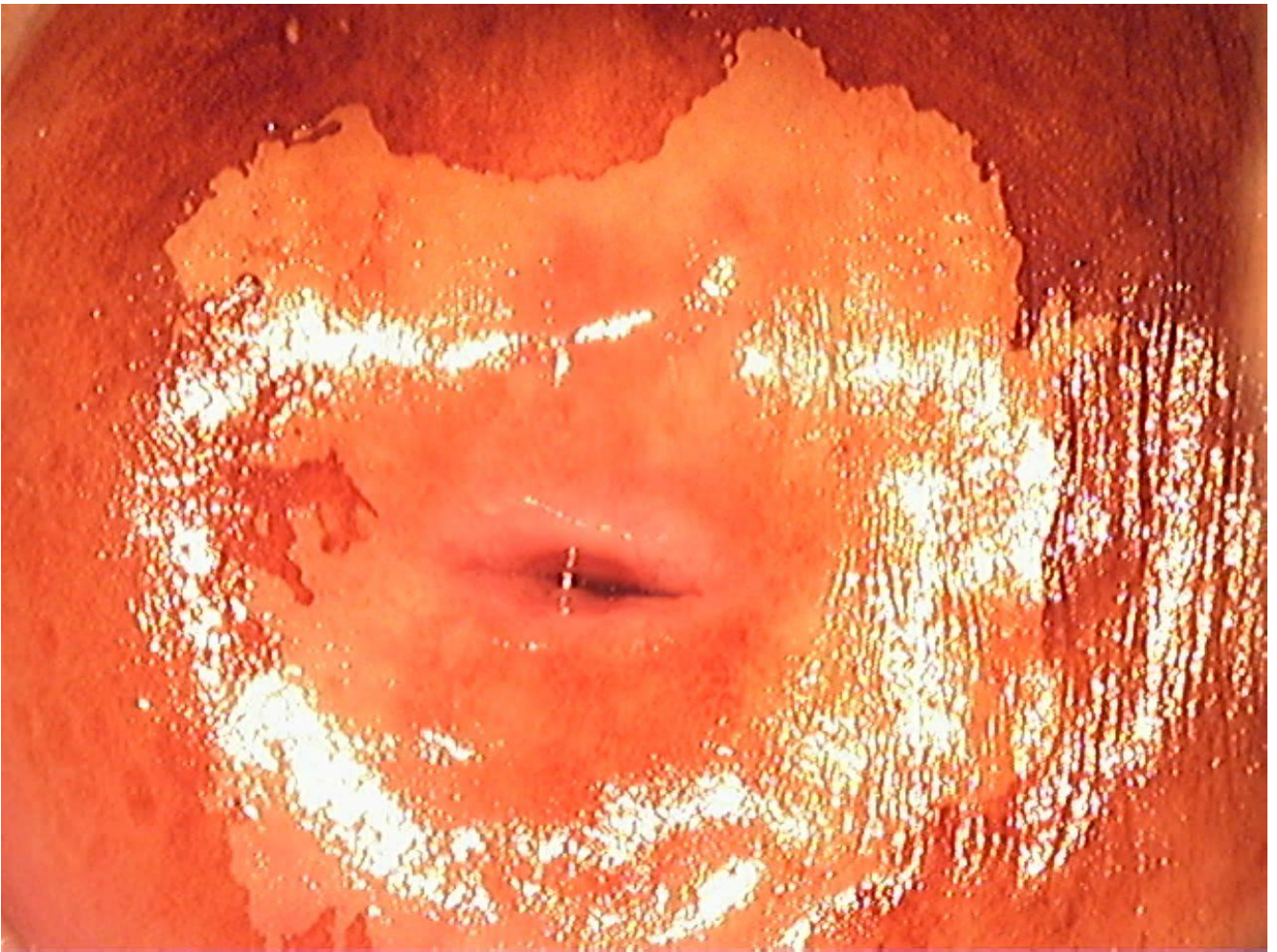


Рис. 3.26 Жінка 22 років. Не народжувала. Інфікована ВПЛ 16, 31 і 56 типів.

Розширена кольпоскопія з 3 % розчином Люголя.

Адекватна кольпоскопічна картина. Межа стику епітеліїв візуалізується повністю. Зона трансформації 1 типу.

Аномальна кольпоскопічна картина. Багатошаровий плоский епітелій покриває шийку матки. Навколо зовнішнього зіву визначається йод-негативне забарвлення ділянки розміром близько 40 % від площі цервікса, що має чіткі нерівні контури у вигляді «географічної карти».

Кольпоскопічна картина відповідає: ураження шийки матки легкого ступеня.

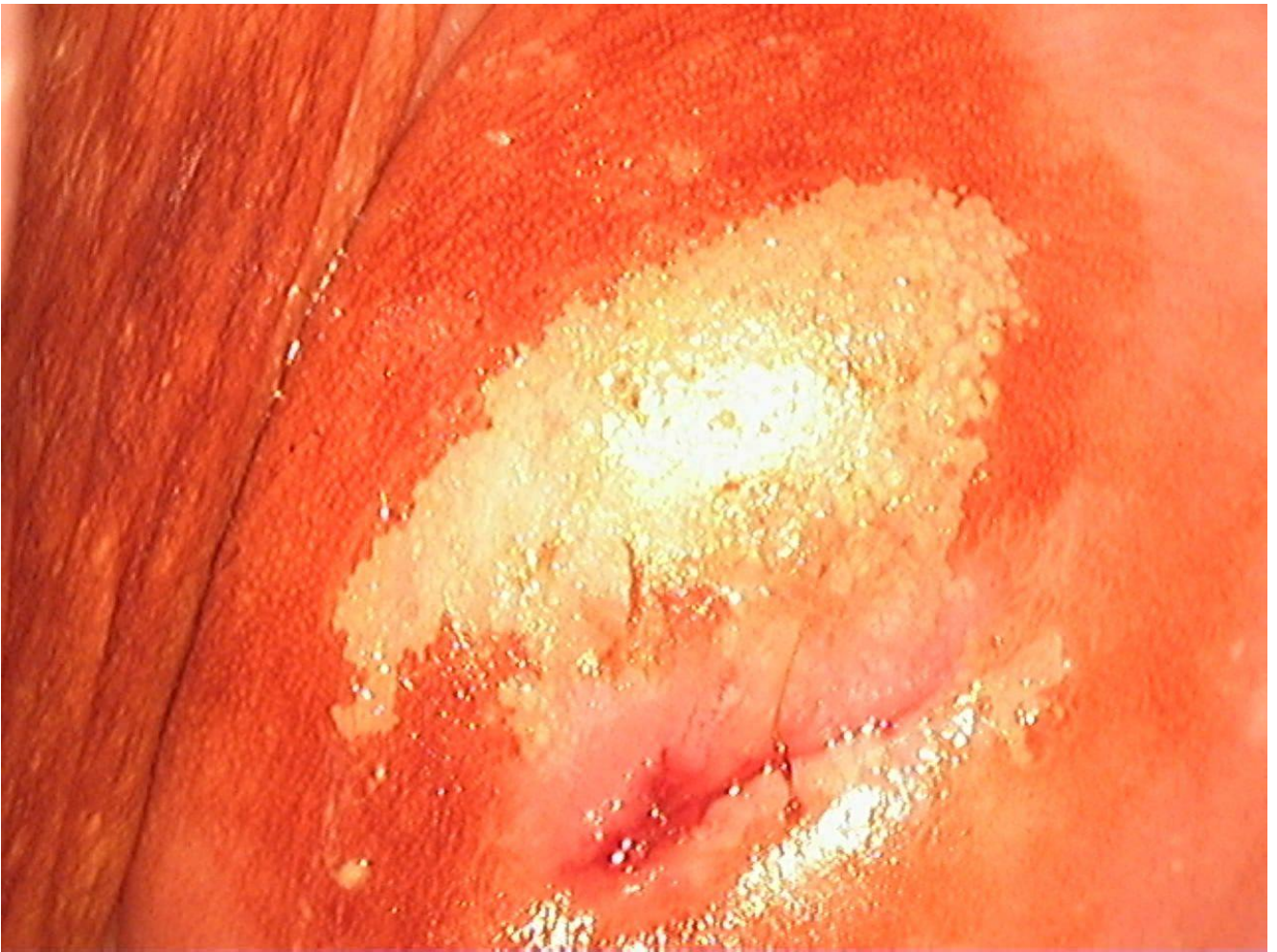


Рис. 3.27 Жінка 22 років. Не народжувала. Інфікована ВПЛ 18 і 33 типів.

Розширена кольпоскопія з 3 % розчином Люголя.

Адекватна кольпоскопічна картина. Межа стику між епітеліями візуалізується повністю. Зона трансформації 1 типу.

Аномальна кольпоскопічна картина. Поза межами зони трансформації між 9 та 1 годинами циферблату розміром близько 10 % від площі шийки матки ділянка з йод-негативним забарвленням, що має нерівні нечіткі контури і має вигляд ніжної мозаїки.

Кольпоскопічна картина відповідає: ураження шийки матки легкого ступеня.

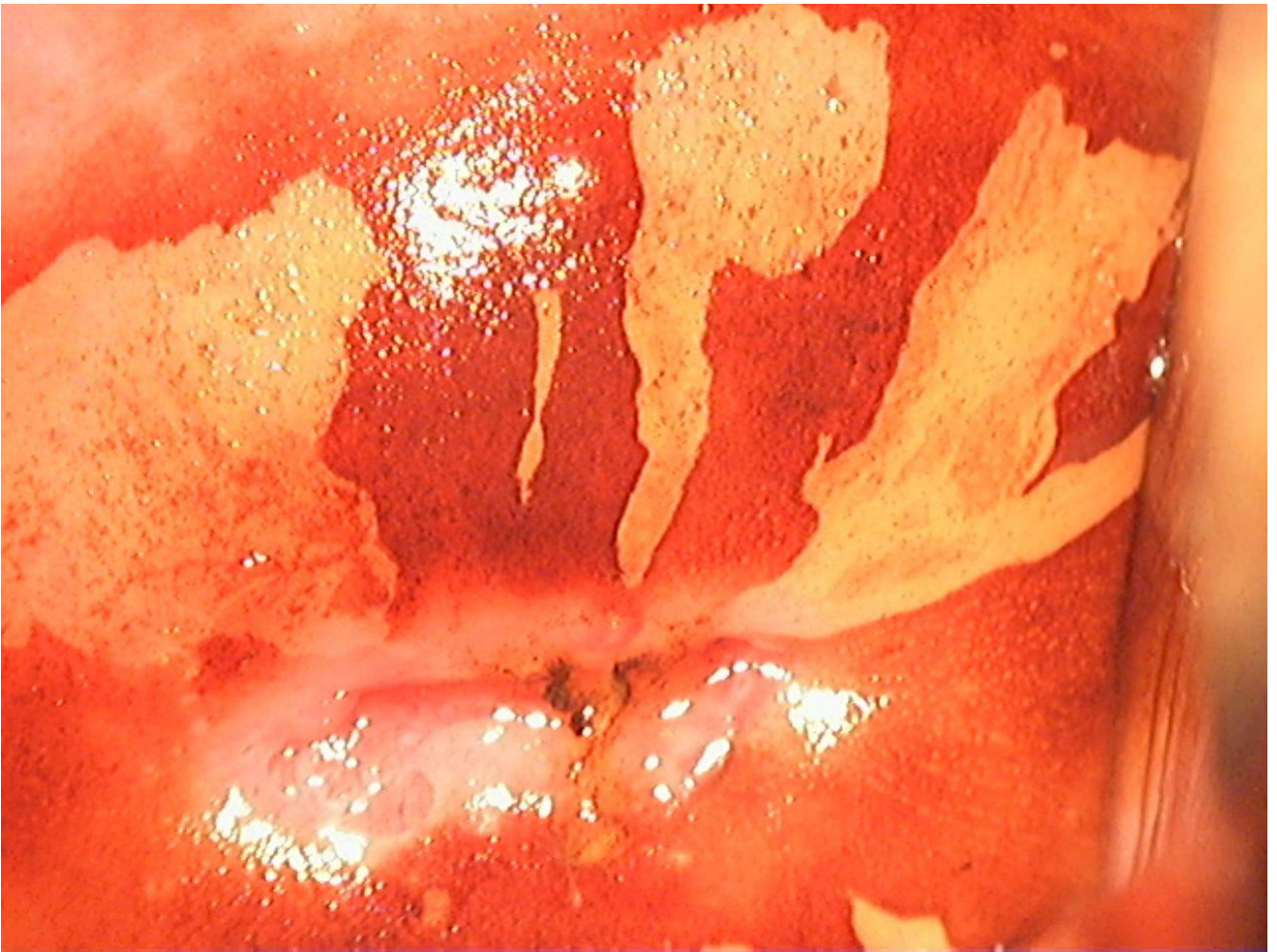


Рис. 3.28 Жінка 23 роки. 2 партнери. Неодноразово лікована “ерозія” шийки матки. Отримала декілька курсів лікування: 1)анальгін з димедролом, амікацин, аугментин, флуконазол, кліон Д, канефрон; 2)ацикловір, метронідазол, флуконазол, азитроміцин, есенціале, Кліон Д, далацин крем, епіген-спрей, кандібене, дифлюкан; 3)лімфоміозот, галіум-геель, енгістол, ехінацея композітум, траумель, коензім композітум, убіхінон композітум, віферон, герпес сімплекс нозод іньель, вобензім, оксолінова мазь; 4)кріодеструкція, алокін.

Розширена кольпоскопія з 3 % розчином Люголя.

Адекватна кольпоскопічна картина. Межа між епітеліями візуалізується повністю. Зона трансформації 1 типу. Відкриті вивідні протоки псевдозалоз.

Аномальна кольпоскопічна картина. За межами зони трансформації на 11, 12, 1, 2, 4 і 5 годин йод-негативні ділянки з ніжною пунктацією, нерівними і чіткими контурами загальним розміром близько 30% від площі шийки матки.

Кольпоскопічна картина відповідає: ураження шийки матки легкого ступеня.

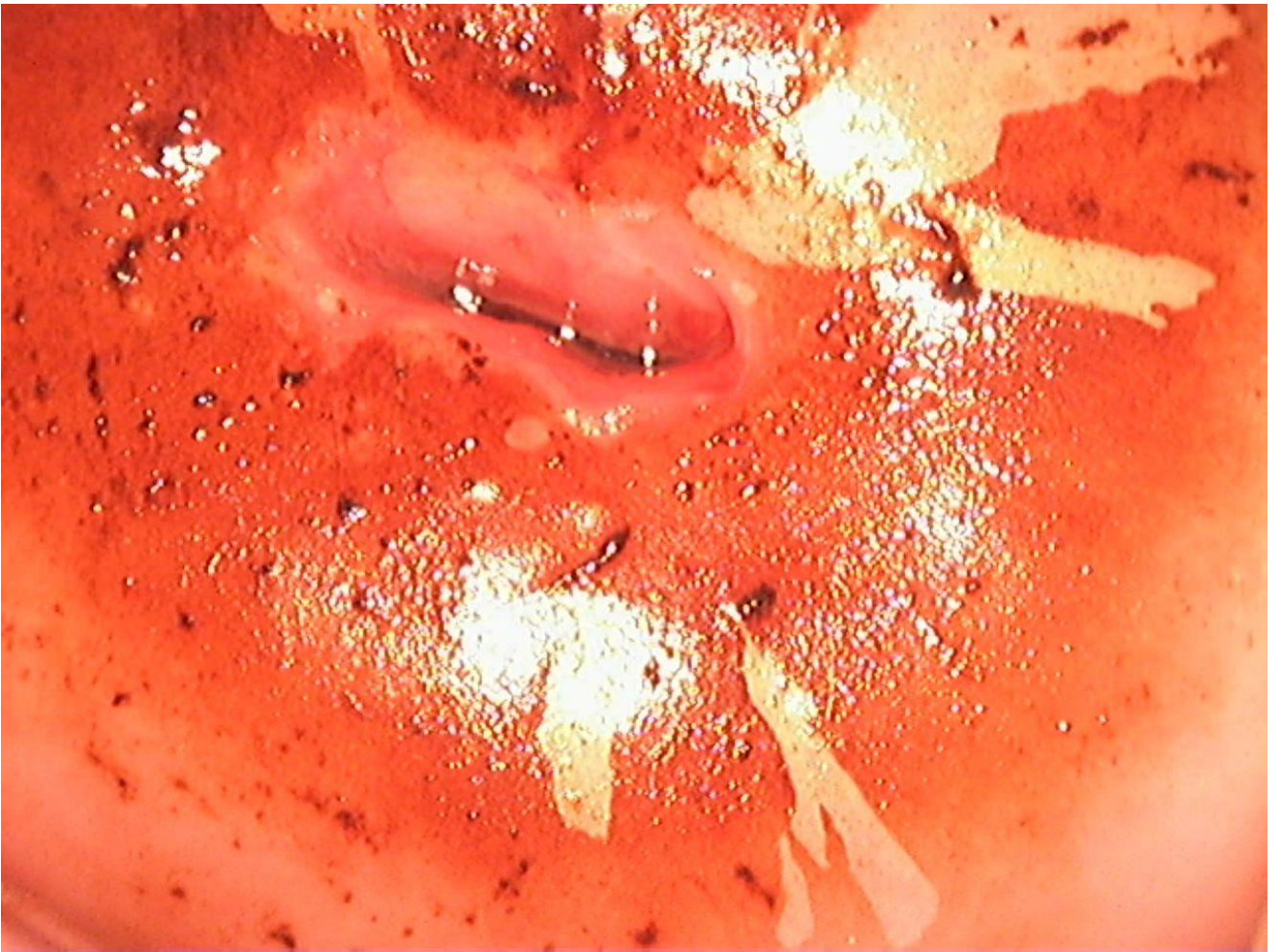


Рис. 3.29 Жінка 23 років (та сама, що на рис. 3.28)

Розширена кольпоскопія з 3 % розчином Люголя. Показана задня губа шийки матки з ділянками йод-негативного епітелію.

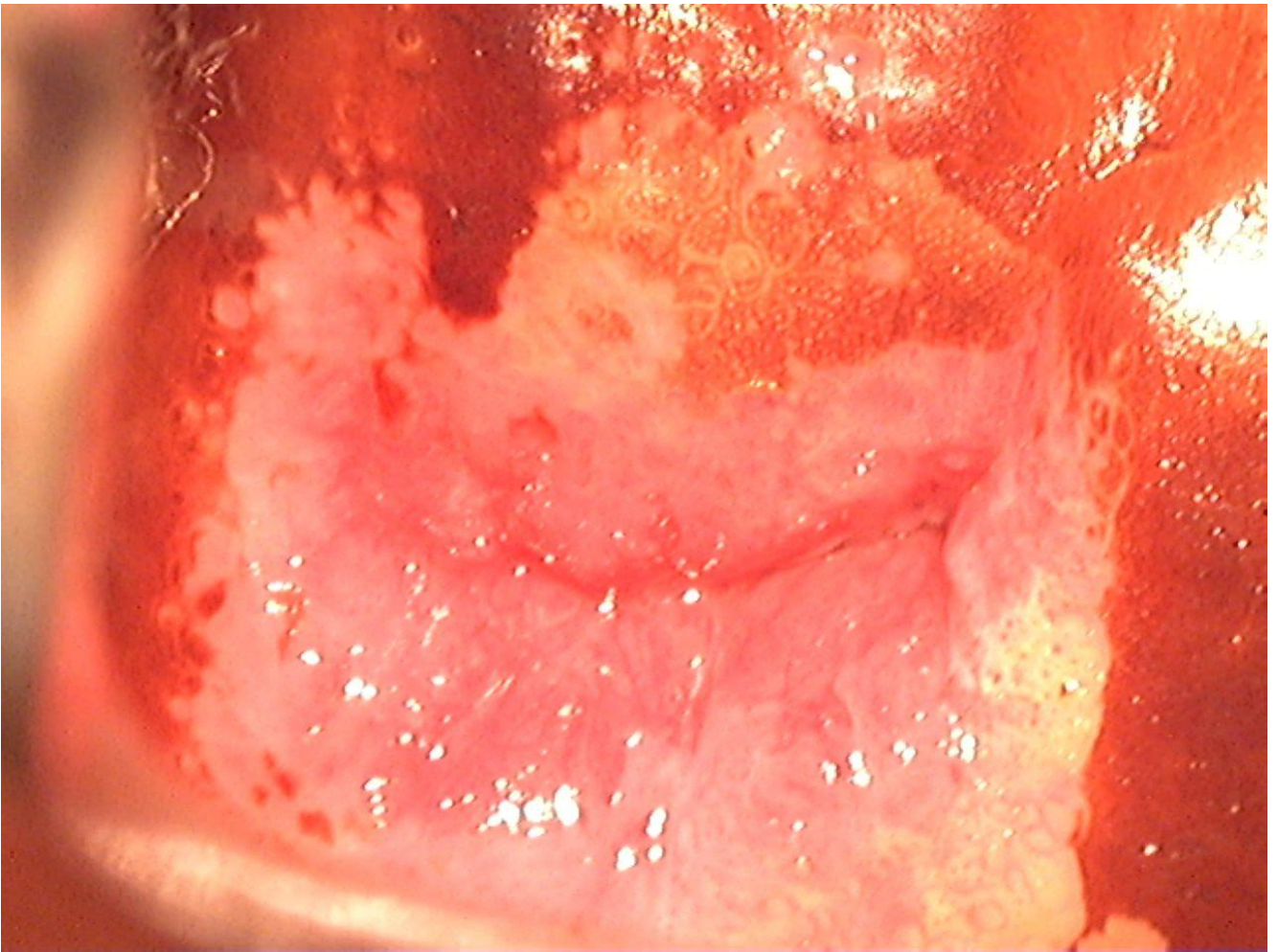


Рис. 3.30 Жінка віком 56 років. В анамнезі троє родів.

Розширена кольпоскопія з 3 % розчином Люголя.

Адекватна кольпоскопічна картина. Стик між епітеліями візуалізується повністю. Зона трансформації 1 типу.

Аномальна кольпоскопічна картина. В межах зони трансформації між 11 та 1 годинами циферблату забарвлений незрілий метапластичний епітелій з з йод-негативними вкрапленнями і картиною манної крупи розміром біля 5 % від площі цервікса. Також в межах зони трансформації на 4 годину циферблату ділянка щільного йод-негативного епітелію з чіткими контурами, швидким побілінням, оцтової-білим обідком навколо залоз (крипт) у вигляді грубої пунктуації.

Кольпоскопічна картина відповідає: ураження шийки матки вираженого ступеня. Кондиломатозний цервіцит.

Проба з розчином Люголя (проба Шіллера).

Класичний розчин Люголя містить 1 г йоду, 2-4 г калія йоду, 300 г дистильованої води. Під дією розчину забарвлюються клітини поверхневого шару, багаті глікогеном, який з'єднується з йодом і дає темно-коричневий колір. Змінена тканина забарвлюється розчином Люголя по-різному, в залежності від виду ураження, від ступеня кератинізації клітин.

До **нормальної кольпоскопічної картини** відносять *багат шаровий плоский епітелій* (при обробці оцтовою кислотою злегка блідніє, розчином Люголя – рівномірно забарвлюється в темно-коричневий колір); *циліндричний епітелій* (чіткіше визначається після обробки оцтом у виді сосочкової поверхні, що нагадує дрібну ікру, розчином Люголя практично не забарвлюється). Наявність циліндричного епітелію на вагінальній частині шийки матки називається ектопією, у молодих жінок розцінюється як варіант норми і деструктивного методу лікування не потребує. Нормальна зона трансформації виникає в зоні перекриття циліндричного епітелію багат шаровим, характеризується наявністю метапластичного епітелію, відкритих і закритих залоз (наботових кіст), ділянок циліндричного епітелію, судинного малюнка, нечіткими контурами. Ознаки ПВІ виявляють, як правило, в зоні трансформації.

Ознаками **атипової кольпоскопічної картини** є:

- Зроговілі залози – коли навколо вивідних протоків залоз формується ободок зроговіння;
- Атипові судини – короткі, у вигляді незрозумілих утворень (шпильки, штопор, кома та ін.), різної товщини, з різкою градацією, не зникають після обробки розчином оцтової кислоти;
- Ацетобілий (оцтово-білий) епітелій – при пробі з оцтовою кислотою певні ділянки епітелію стають білими, що свідчить про дисплазію. З таких ділянок необхідно брати біопсію;
- Йод-негативний епітелій – виявляються при пробі Шіллера клітини, що не містять глікоген. Йод-негативний епітелій є, як правило, кератинізованим епітелієм;

- Пунктація (папілярна зона дисплазії) проявляється при кольпоскопії багаточисленними червонуватими крапками на певній ділянці епітелію, що суть судинними петлями, які доходять до його поверхні. Рельєфні, грубі, крупні точки, які з'являються після обробки розчином оцтової кислоти, свідчать про виражений ступінь ураження;

- Мозаїка (поля дисплазії) до обробки оцтовою кислотою має неспецифічний вигляд. При розширеній кольпоскопії виявляється, як мережа (сітка) блідих червоних ліній. Груба мозаїка має ділянки різної величини і форми, більш виражені борозди, які виступають над оточуючим епітелієм, інтенсивно червоні.

- Атипова зона трансформації передбачає наявність типової зони трансформації, як основного компоненту і таких ознак, як атипові судини, зроговілі залози, ацетобілий епітелій, пунктація, мозаїка, йод-негативна зона, які свідчать про атипові зміни епітелія.

Також можна виявити змішані утворення, деякі з них важко трактувати. Розрізняють плоскоклітинну папілому, лейкоплакію, запалення, атрофію, істинну ерозію, ендометріоз, поліпи шийки матки. Всі ці патологічні утворення описані у посібниках по кольпоскопії. При потребі можна використати **пробу Хробака (проба із зондом)** – тестування тканин шийки матки з допомогою зонда, коли при зляксісному процесі зонд легко проникає в тканини.

При підозрі на ПВІ Н.Вauer (2004) вважає кольпоскопічними критеріями після обробки 5% розчином оцтової кислоти наявність ацетобілого епітелію різного ступеня вираженості, межа з нормальним плоским епітелієм чітка, у формі зубця, півострова, бухти, можливі ніжна мозаїка, білі крапки, лейкоплакія, можуть з'являтися атипові судини. При обробці розчином Люголя атиповий кондиломатозний епітелій дає негативну реакцію на йод; інші критерії, як при обробці оцтом [38].

На сьогодні опис кольпоскопічної картини здійснюється згідно Номенклатури кольпоскопічних термінів щодо шийки матки, прийнятої в 2011 році на XIV Всесвітньому конгресі Міжнародної федерації кольпоскопії та

патології шийки матки у м. Ріо-де-Жанейро [39, 40].

3.5. Молекулярно-біологічні методи діагностики ПВІ

Направлені на виявлення найдрібніших частинок ДНК ВПЛ в матеріалі з шийки матки, цервікального каналу, кондилом і т.д.

Методи виявлення ВПЛ засновані на здатності вірусу до гібридизації. Денатурована нагріванням ДНК вірусу стає одноланцюговою, і при додаванні спеціально приготовленої ДНК і РНК вони здатні комплементарно зв'язуватися і добудовуватися у відповідності з нуклеотидною послідовністю, що вже легше ідентифікується.

Розрізняють 3 групи методів:

- Неампліфікаційні, які фіксують наявність ДНК в матеріалі або на фільтрі (Дот-блот, Саузерн-блот, Нозерн-блот).
- Ампліфікаційні, в яких з допомогою ферментів ДНК-полімерази і ДНК-лігази отримують велику кількість однакових фрагментів ДНК, які ідентифікують методом гель-електрофорезу.
- Ампліфікація сигналу, де передбачається ампліфікація не ділянки ДНК, а хемілюмінесцентного сигналу від молекули зонда, який зв'язався з фрагментом генома вірусу.

В теперішній час для виявлення ВПЛ активно використовують Digene-тест, який виявляє 14 типів ПВІ та диференціює їх на низько- та високо онкогенні типи.

Для правильного трактування результатів діагностики можна спростити оцінку наступним чином. ВПЛ типів 6, 11, 42-44 слід вважати низькоонкогенними, а ВПЛ 16 і 18 типів – найбільш високоонкогенними. Інші типи вірусів можна приймати за потенційно онкогенні і вести пацієнток як при наявності високоонкогенних типів.

3.6. Цитологічний метод діагностики шийки матки і ПВІ

Проводиться за допомогою спеціальних цервікальних щіток, матеріал забирається з цервікального каналу, вагінальної частини шийки матки, піхви, вульви, наноситься на предметне скло. Необхідно фіксувати мазок для попередження висихання клітин, що призводить до їх деформації та неправильного трактування аналізу (суміш Никифорова – спирт і ефір у рівному співвідношенні). Класичним методом окраски є метод Папаніколау (Пап-тест).

При оцінці результатів цитологічного дослідження користуються класифікацією Папаніколау:

1-й клас – нормальні клітини;

2-й клас – епітеліальні клітини з незначними морфологічними змінами: невелике збільшення ядра і поява клітин метаплазованого епітелія;

3-й клас – клітини з більш вираженими змінами, позначеними як дискаріоз;

4-й клас – атипові клітини, підозрілі у відношенні злоякісності;

5-й клас – клітини, що розцінюються, як позитивні по відношенню до раку.

Найбільш специфічною ознакою ПВІ є *койлоцитоз*. Вважають, що койлоцити – це мертві або майже мертві клітини, які характерні для продуктивної фази життєдіяльності ВПЛ і не малігнізуються.

В теперішній час також використовують класифікацію Бетесда, яка була запропонована вже після кращого розуміння ролі ПВІ в генезі раку шийки матки. Розрізняють 3 категорії мазків: норма (NILM), атипові мазки невизначеного значення (незрозумілі) ASCUS і внутрішньоепітеліальне ураження (передракове) низького (LSIL) і високого (HSIL) ступенів.

3.7. Гістологічний метод діагностики шийки матки і ПВІ

Матеріал отримують за допомогою біопсії, яку проводять по певним показам. **Практика доказує, що краще провести додаткову біопсію з гістологічним дослідженням, ніж провести її пізно.**

Правила виконання біопсії:

- Біопсія повинна проводитися із найбільш зміненої ділянки під контролем кольпоскопа;
- Ділянка тканини для дослідження повинна включати поверхневий епітелій, струму, візуально здорову тканину;
- Матеріал повинен бути максимально збереженим для правильної інтерпретації (без слідів опіків);
- Матеріал повинен бути фіксований.

При розповсюдженні процесу в цервікальний канал необхідно провести вишкрібання цервікального каналу.

Для отримання матеріалу використовують конхотом (біопсійні щипці), скальпель, радіоніж. **Перевагу над іншими має використання радіохвильової хірургії.** Високочастотна радіохвиля дозволяє проводити забір матеріалу з одночасною коагуляцією судин, що особливо важливо для попередження кровотеч (наприклад, з кондилом), а також попередити опік тканин, що зберігає матеріал для аналізу. За рахунок дії струму високої частоти відбувається «випаровування» клітини без пошкодження сусідніх, при цьому тканина роз'єднується без кровотечі, відсутні ексудація, інфільтрація, наступні рубцеві зміни шийки матки.

Комплексне використання різних методів діагностики знижує ймовірність хибно-позитивних і хибно-негативних результатів одного методу діагностики і повинно застосовуватися поєднано в залежності від ситуації, можливостей лікаря і пацієнтки.

При широкомасштабних скринінгових програмах в якості першочергового методу використовують Пап-тест (цитологічний метод), для індивідуального обстеження – огляд, кольпоскопію, цитологію, ПЛР з наступним вирішенням питання про необхідність біопсії для гістологічного дослідження.

Розділ 4.

ТАКТИКА ВЕДЕННЯ ЖІНОК З РІЗНИМИ ФОРМАМИ ПАПЛОМАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

На теперішній момент специфічних препаратів проти ВПЛ немає. Протягом останнього століття тактика ведення жінок з різними проявами ПВІ неодноразово переглядалася згідно з наявними на певний відрізок часу знаннями і розумінням етіопатогенезу раку шийки матки. Відійшли в минуле гістеректомії для попередження розвитку раку шийки матки у жінок старшого віку з мінімальними проявами патології шийки. Майже не використовується для лікування фонових станів шийки матки у молодих жінок, особливо до родів, діатермокоагуляція і конізація, які викликали багато ускладнень. Враховуючи можливість самостійної елімінації ВПЛ та пов'язаних з ним патологічних станів шийки матки, часто використовують тактику спостереження. Однак, висока ймовірність переходу доброякісних ВПЛ-індукованих станів в CIN і рак шийки матки змушує шукати шляхи лікування і профілактики, які б дозволили знизити захворюваність і розповсюдження даної інфекції.

4.1. Сучасні можливості лікування проявів ПВІ

В сучасних умовах використовують різні методи лікування:

- Деструкцію екзофітних утворень і атипово зміненого епітелію (включає електро-, кріо-, лазеро-, радіохвильову- і хімікокоагуляцію, ефективність котрих коливається в межах 45-97%, частота рецидивів – 15-50%);
- Цитотоксичні препарати (найчастіше застосовують подофілотоксин, іноді блеоміцин, тіоТЕФ, 5-фторурацил; ці засоби не завжди ефективні, дають багато побічних дій, протипоказані при вагітності);
- Імунокоригуючі засоби (інтерферон- α і β , індуктори інтерферона, синтетичні імуномодулятори системні (циклоферон, ізопринозин, рідостін, імуномакс) та місцеві (іміквімод, віферон); імуноглобуліни в якості монотерапії малоефективні, часто їх призначають необгрунтовано, без відповідного

обстеження;

- Фотодинамічну терапію (передбачає нанесення на змінену ділянку тканини фотосенсибілізуючих засобів, які під дією певного спектру світла призводять до викиду активних форм кисню, що руйнує патологічне утворення);
- Препарати, що діють на реплікацію, транскрипцію і трансформацію ДНК ВПЛ (використовують індол, цідофовір, які зменшують проліферативну активність клітин у естроген-залежних пухлинах);
- Терапевтичну вакцинацію (в теперішній час проводяться клінічні випробування відповідних препаратів) [41];
- Неспецифічні засоби (антиоксиданти, вітаміни, десенсибілізуючі засоби, адаптогени, ретиноїди, фізіотерапевтичні засоби).

4.2. Загальні підходи до ведення жінок з ураженням геніталій ВПЛ

При виявленні типових гострокінцевих кондилом застосовується хімічна коагуляція (препарати солкодерм, кондилин, 5-фторурацил, солковагін, колломак, трихлороцтова кислота), імунопрепарати для локального (імунофан, генферон, циклоферон, гепон, віферон) і системного використання (лікопід, імунофан, ізопринозин, солкотріховак, циклоферон, імуномакс, протекфлазид), а також деструктивні (електрокоагуляція, електроконізація, кріотерапія, лазерна терапія, електрорадіохвильова терапія, хірургічний метод).

У жінок з CIN I тактика залежить від величини ураження шийки матки, супутніх захворювань і мотивації самої жінки. Тактика може бути вичікувальна при умові невеликих ділянок ураження, бажання і можливостей пацієнтки регулярно відвідувати лікаря для контролю. При великій площі ураження або відсутніх умовах для спостереження використовують деструктивні методи лікування (принцип «бачиш – лікуй»). При підтвердженні гістологічно **CIN II або III проводять хірургічне лікування**. Більш ефективною при CIN є комбінація деструкції з додатковою противірусною та імуномодулюючою терапією.

При латентній формі ПВІ можливе диспансерне спостереження, оскільки приблизно у 50% інфікованих ВПЛ протягом 2-х років відбувається елімінація вірусу.

При субклінічних формах ПВІ у молодих жінок з невеликими ураженнями шийки матки при можливості спостереження може бути обраний диспансерний нагляд. Запропоновані комплексні сучасні методики лікування у виді локальної деструкції уражених ділянок та використання локальних та системних імунопрепаратів (наприклад: віферон по 1млн 2 рази в день вагінально в поєднанні з індукторами інтерферону ларіфаном або рідостіном в/м по 1 дозі через 2-3 дні, на курс 5 ін'єкцій, за 7-10 днів до деструкції вогнищ методом радіохвильової хірургії).

У жінок носійство будь-яких типів ВПЛ без клінічних і субклінічних проявів не є протипоказом до вагітності. При наявності гострокінцевих кондилом у вагітної прийнято дотримуватися активної тактики в I триместрі. Застосовуються найбільш бережні методи – кріотерапія, обробка солкодермом, епіген-спреєм, можливо використання лазера. Переривання вагітності при виявленні клінічних, субклінічних форм ПВІ та CIN I і CIN II звичайно не проводять. Необхідно провести протизапальне лікування з корекцією мікроценозу піхви і повторити Пап-тест. Якщо повторний аналіз показує CIN I або II, вагітну спостерігають, регулярно проводять кольпоскопію, Пап-тест, лікування супутньої патології. Розродження при дисплазії шийки матки легкого або середнього ступеня важкості проводять природнім шляхом або за акушерськими показами кесаревим розтином (операція не попереджає інфікування дитини ВПЛ). Якщо діагностовано CIN II або CIN III (обов'язково проводиться біопсія) в ранні терміни, пропонують переривання вагітності з урахуванням бажання жінки. Якщо результати дослідження погіршуються або діагностовано рак шийки матки, необхідна консультація онколога для вирішення тактики ведення вагітності і родів. На практиці частіше розродження проводять шляхом кесаревого розтину, оскільки зменшується ризик кровотечі і лімфогенного метастазування. Враховуючи невелику кількість досліджень на

дану тему, тактика визначається в кожному випадку індивідуально.

В більшості випадків лікування асоційованих з ВПЛ захворювань шийки матки може бути відкладено на післяродовий період. Вибір методу лікування здійснюється в термін 6 тижнів – 6 місяців згідно результатів повторного кольпоскопічного та морфологічного дослідження.

Тактика лікаря при виявленні доброякісних і передракових станів шийки матки детально викладена в Наказі МОЗ України 02.04.2014 № 236 «Уніфікований клінічний протокол з первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Дисплазія шийки матки. Рак шийки матки» [25].

4.3. Порівняльні аспекти деструктивних методів лікування

Хімічна коагуляція

Використовують препарати солкодерм для видалення шкірних кондилом і солковагін - на слизовій піхви і шийки матки. Представляють собою суміш органічних і неорганічних кислот. Ефективні для видалення одиничних ГК. Те ж стосується інших хімічних коагулянтів - подофіліна, конділіна та ін. Суттєвий недолік - немає тканини для гістологічного дослідження, тому потребує попередньої біопсії.

Болючість +

Ефективність - тільки при одиничних невеликих папіломах

Ускладнення - можуть бути рубці на шкірі

Тим, що не народжували – використання допустимо

Ціна - середня

Кріодеструкція

Обробка рідким азотом, "заморожування". Переваги методу - не болючість і швидкість. Ефективний проти одиничних ГК. При дисплазії шийки матки метод не є оптимальним, так як не забезпечує достатньої глибини видалення ураженої тканини. Суттєвий недолік - немає тканини для гістологічного дослідження,

тому потребує попередньої біопсії.

Болючість -

Ефективність - тільки при невеликих ділянках ураження і відсутності дисплазії

Ускладнення - звуження каналу шийки матки

Тим, що не народжували – можна використовувати

Ціна - середня

Електрокоагуляція (ДЕК)

Звичайне оснащення жіночих консультацій. Болючий метод, тривале заживлення, розвиток посткоагуляційного синдрому. Суттєвий недолік - немає тканини для гістологічного дослідження, тому потребує попередньої біопсії.

Болючість +++

Ефективність - середня

Ускладнення - кровотечі, звуження каналу шийки матки, рубцева деформація шийки, ендометріоз шийки

Тим, що не народжували - тільки при важкій дисплазії і відсутності можливості іншого радикального методу

Ціна - низька

Хірургічний лазер

Метод має перевагу для знищення ПВІ, в тому числі плоскої кондиломи і зливних кондилом, під контролем ока дозволяє видалити всі патологічні ділянки на необхідну глибину, не залишає шрамів і рубців. Суттєвий недолік - немає тканини для гістологічного дослідження, тому потребує попередньої біопсії.

Болючість ++

Ефективність - висока, контроль зору

Ускладнення - кровотечі, може бути звуження каналу шийки матки

Тим, що не народжували - можна використовувати

Ціна - висока

Радіохірургія (радіоніж)

Дозволяє лікувати доброякісні, передракові стани та ракові процеси в ранніх

стадіях розвитку. Одночасно видаляє патологічну ділянку і коагулює судини. Використовує високу енергію радіохвиль, які «випаровують» клітину і не порушують цілісність сусідніх клітин. Тому відсутні набряк внаслідок ексудації та інфільтрації, немає післяопераційних запалення, болей, кровотечі. Має стерилізуючий ефект. Не залишає рубців, тому має високий косметичний ефект. Метод швидкий, може використовуватися амбулаторно. Видалена ділянка тканини зберігається для гістологічного дослідження. На теперішній момент є оптимальним методом лікування, одночасно проводиться гістологічна діагностика.

Болючість +

Ефективність - висока, зберігається матеріал для гістологічного дослідження

Ускладнення – майже немає

Тим, що не народжували – можна використовувати

Ціна - висока

Скальпель

Конізація шийки матки за допомогою ножа. Надійний метод видалення важкої дисплазії. Найменш бережний, однак по надійності не поступається хірургічному лазеру і радіоножу, а по ціні суттєво дешевший. Дозволяє зберегти видалену тканину для гістологічного дослідження.

Болючість +++

Ефективність - висока, зберігається матеріал для гістології

Ускладнення - кровотечі, звуження каналу шийки матки, рубцева деформація шийки, ендометріоз шийки

Тим, що не народжували - при відсутності можливості хірургічного лазера і радіохвильової хірургії

Ціна - низька

Потрібно пам'ятати про те, що після видалення патологічних ділянок вірус може залишатися в оточуючих клітинах, і папіломи або інші порушення можуть з'являтися знову. Рецидиви після використання деструктивних методів

складають 15-50%. Тому **операція - не кардинальне вирішення косметичної проблеми, вона необхідна з медичної точки зору тільки при викликаній ВПЛ дисплазії шийки матки. Необхідно проводити корекцію гормональних порушень** (як правило, абсолютна або відносна гіперестрогенемія потребує назначення препаратів прогестерона – мікронізований прогестерон по 100 мг 2 рази в день або дідрогестерон по 10 мг 2 рази в день з 14 по 26 день менструального циклу протягом 3-6 місяців. Для досягнення додаткового антиестрогенного ефекту гестагени слід назначити з 5 по 25 день менструального циклу або в безперервному режимі протягом 3 місяців).

Таким чином, використання деструктивних методів лікування шийки матки без детального обстеження недопустимо. Деструкція шийки матки методами, які не дозволяють отримати матеріал для гістологічного дослідження, вимагає ретельного передопераційного обстеження. Слід пам'ятати, що **цитологічний і кольпоскопічний метод мають свої обмеження, тому деструкція шийки матки повинна здійснюватися тільки після взяття матеріалу для біопсії і встановлення точного діагнозу.**

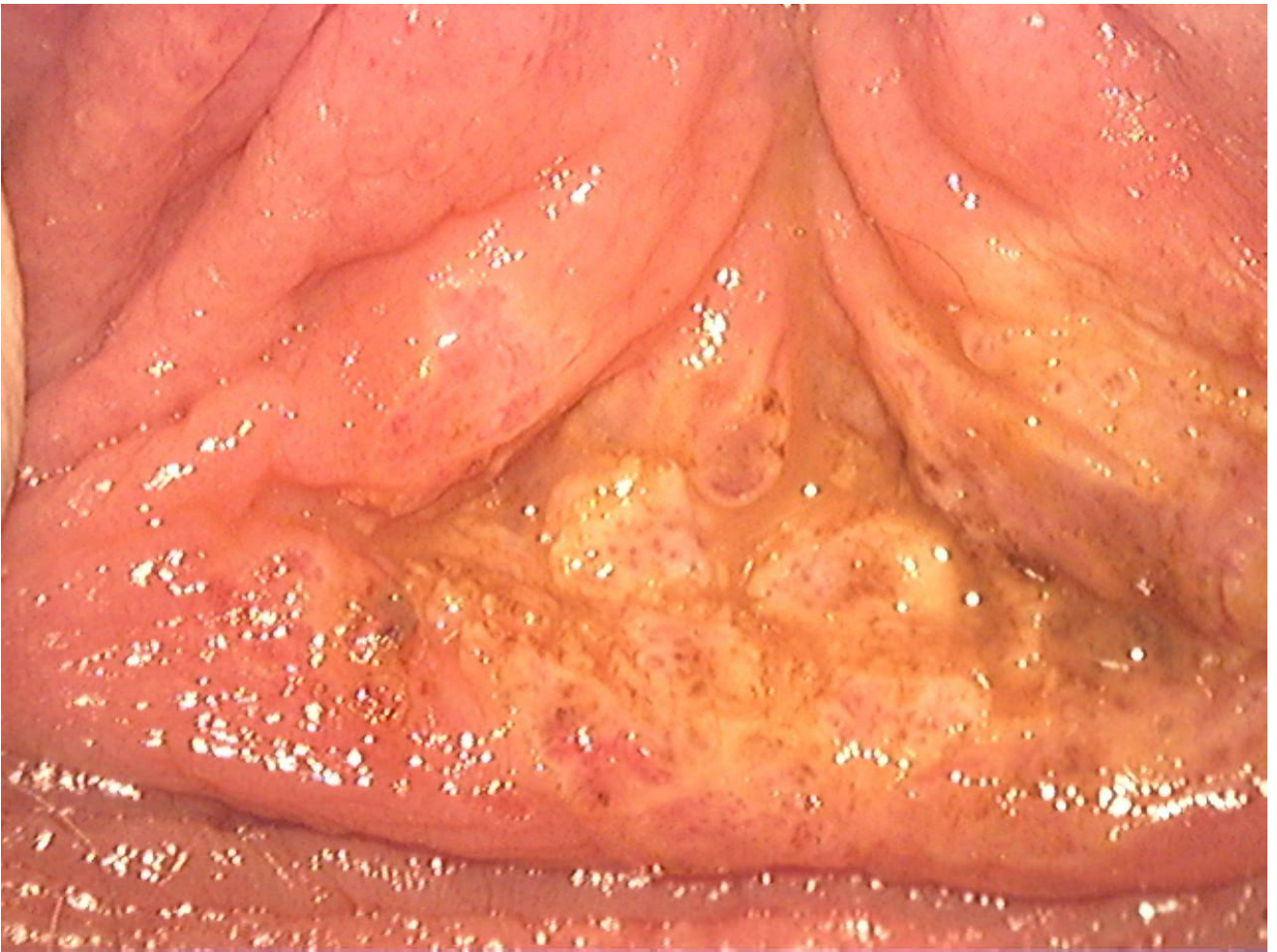


Рис. 4.1 Жінка віком 26 років. Не народжувала. Радіохвильова ексцизія гострокінцевих конділом вульви. Стан безпосередньо після завершення маніпуляції.



Рис. 4.2 Жінка 26 років (та сама, що на рис. 4.1). Стан слизової оболонки частини вульви через 1 тиждень після процедури радіохвильової ексцизії. Запальна реакція мінімальна, рубцювання тканини немає.

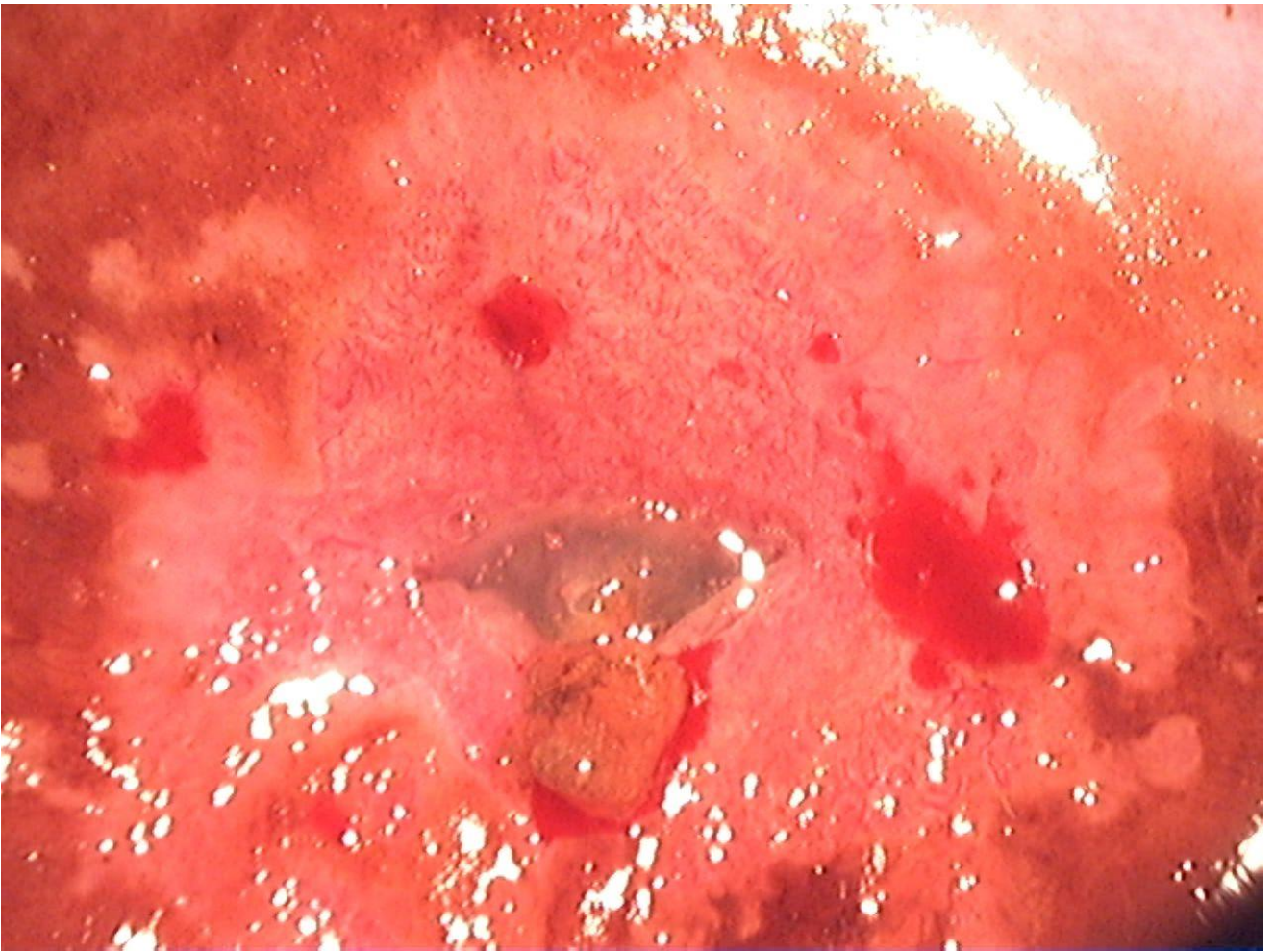


Рис. 4.3 Жінка 39 років. Стан шийки матки при розширеній кольпоскопії перед радіохвильовою петльовою ексцизією у зв'язку підозрою на дисплазію шийки матки.

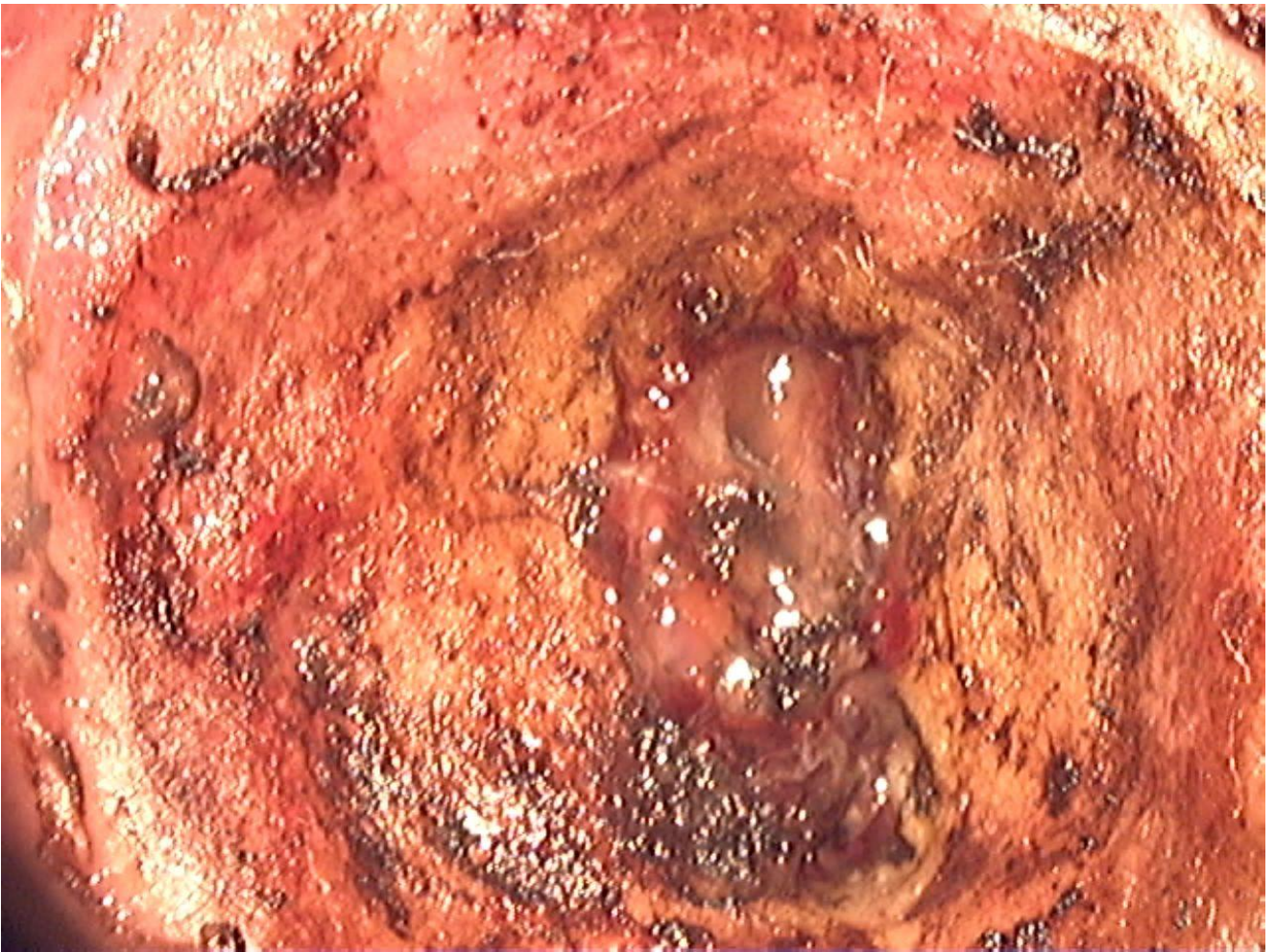


Рис. 4.4 Жінка 39 років (та сама, що на рис. 4.3). Стан безпосередньо після петлевої ексцизії шийки матки.



Рис. 4.5 Жінка 39 років (та сама, що на рис. 4.3 і 4.4). Стан шийки матки через 1 місяць після втручання.

4.4. Алгоритм ведення жінок, інфікованих вірусом папіломи людини

Алгоритм повинен включати 3 основних етапи:

1-й етап – ОБСТЕЖЕННЯ

- Виявлення і лікування інших генітальних інфекцій, включаючи СНІД, сифіліс, гепатит, дисбіоз піхви.
- Кольпоскопія, цитологія і виявлення ВПЛ в цервікальному каналі з його типуванням.
- Біопсія з вогнищ ураження (по показам).
- Обстеження і лікування (при необхідності) статевих партнерів.
- Дослідження імунної системи з акцентом на інтерфероновий статус.

2-й етап – ВИЗНАЧЕННЯ ТАКТИКИ

Вибір тактики лікування або спостереження здійснюється диференційовано в залежності від результатів обстеження.

- Покази для спостереження: латентна форма ПВІ. Періодичне обстеження, яке включає кольпоскопію, Пап-тест і ВПЛ-тест (ПЛР або DIGENE-тест), проводиться при персистенції високоонкогенних типів ВПЛ 1 раз в 6 місяців, при їх відсутності 1 раз в рік.

- Покази для лікування: клінічні, субклінічні форми ПВІ, CIN і рак шийки матки. Комплексне лікування проводиться з урахуванням характеру і локалізації вогнищ ПВІ, а також стану імунної системи.

3-й етап – СПОСТЕРЕЖЕННЯ

- Рекомендується використовувати бар'єрні методи контрацепції протягом 1 року після лікування.

- Показано періодичне обстеження, включаючи кольпоскопію, Пап-тест і ВПЛ-тест (ПЛР або DIGENE-тест), 1 раз в 6 місяців при персистенції високоонкогенних типів ВПЛ, 1 раз в рік при їх відсутності. В наступному кратність обстеження визначається результатами обстеження.

Розділ 5.

ПРОФІЛАКТИКА ПАПЛОМАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ ГЕНІТАЛІЙ

Сучасні підходи до профілактики ПВІ геніталій полягають у виконанні наступних заходів:

- Інформування населення, підвищення рівня його освіченості про ризик безладного статевого життя, необхідність використання бар'єрних методів контрацепції, вживання в їжу антиоксидантів, вітамінів, харчових добавок;
- Інтимна гігієна, яка передбачає використання засобів, підтримуючих кисле середовище вульви і піхви, що має захисну дію проти різних інфекційних збудників. Використання мильних засобів сприяє зниженню кислотності вульви, піхви, наслідком чого є підвищення ризику інфікування;
- Бар'єрна контрацепція займає провідне місце в профілактиці ЗПСШ. Дані про користь використання презервативів для профілактики вірусних інфекцій, зокрема і ПВІ, є суперечливими. Однак, в більшості досліджень на цю тему прийшли до висновку, що кондом все-таки зменшує ризик екзофітних кондилом та раку шийки матки. Доказана також ефективність використання сперміцидів у профілактиці ПВІ. Доцільною є також рекомендація використовувати бар'єрний метод протягом 12 місяців після лікування клінічних проявів ПВІ.

Основні складові профілактики раку шийки матки (ВООЗ, 2004):

- заохочення жінок до участі;
- проведення скринінгу на основі аналізу високої якості;
- застосування ефективного лікування.

5.1. ВПЛ-вакцинація як первинний превентивний захід проти раку шийки матки

Первинні заходи по попередженню раку шийки матки здійснюються шляхом попередження і контролю генітальної інфекції онкогенними типами ВПЛ. Популяризація здорового образу життя, яка має державне значення, з

інформуванням населення про попередження інфекцій, що передаються статевим шляхом, може стати ефективною в профілактиці генітальної ВПЛ-інфекції. Незважаючи на те, що ріст кондилом можна контролювати шляхом лікування, консультацій і повідомлення партнера хворої людини, в теперішній час активне виявлення хворих з безсимптомною ВПЛ-інфекцією в якості заходу боротьби з раком не рекомендовано.

Принцип дії ВПЛ-вакцини

В теперішній час розробляються два основних типи ВПЛ-вакцин: профілактичні вакцини для попередження ВПЛ-інфекції і зв'язаних з нею захворювань та лікувальні вакцини, які використовують для регресу передракових уражень або ремісії раку шийки матки, який вже розвинувся. Останній тип не є первинною превентивною стратегією, оскільки захворювання вже розвинулося.

Вірусоподібні частинки, які не містять ДНК (virus-like particles - VLP) і синтезуються шляхом самозборки білків головного капсидного антигена L1, викликають потужну гуморальну відповідь, зв'язану з виробленням нейтралізуючих антитіл. Таким чином, VLP є найкращими кандидатними імуногенами для випробувань вакцини проти ПВЛ. Навіть з використанням електронних мікроскопів VLP неможливо відрізнити від реальних вірусів.

Ключові питання вакцинації проти ВПЛ

Вакцинація проти ВПЛ може мати найбільше значення в країнах, що розвиваються, на які щорічно приходить 80% світових показників раку шийки матки і де цитологічні дослідження часто виявляються неефективними. Тривалий захист від ВПЛ-16 типу сприяє попередженню половини всіх випадків раку шийки матки. На думку вчених, майбутні вакцини повинні включати, як мінімум, високоризиковані типи ВПЛ-інфекції, які найбільш часто зустрічаються. Однак до цього часу дискутується питання про кількість типів, включених в якості імуногенів.

Повинна бути досягнута координація стратегії і розвиток схем співіснування первинних (вакцинація) та вторинних (обстеження-скринінг)

заходів в рамках боротьби проти раку. Традиційний підхід в онкології, орієнтований на виявлення цитологічних ознак атипових змін клітин, трансформується в підхід, при якому головний профілактичний акцент робиться на виявлення і блокування ВПЛ-інфекції, яка передається статевим шляхом. В цій новій концепції основний акцент в профілактиці робиться не тільки на жінок, але і на їх сім'ї і партнерів.

На теперішній момент в Україні є можливим використання декількох вакцин різних виробників. Церварікс (Cervarix) – вакцина проти вірусу папіломи людини 16 і 18 типів компанії GlaxoSmithKline. Вакцина Церварікс отримала покази для використання у дівчат після 12-ти років та жінок для профілактики передракових уражень та раку шийки матки, викликаних 16 і 18 типами ВПЛ. Реєстрація в Україні відбулася практично одночасно з отриманням дозволу Європейської комісії на продаж в усіх 27 країнах-членах ЄС [42].

Проведені дослідження показали 100% захист від передракових уражень шийки матки (CIN II+), викликаних ВПЛ 16 і 18 типу протягом 5,5 років [21, 43]. **Тривалість захисту дуже важлива, оскільки жінки можуть інфікуватися протягом життя.** Дослідження також показали дуже добру переносимість вакцини, а також дуже високу ступінь імуногенності в широкому віковому діапазоні і інтенсивну стимуляцію вироблення антитіл у жінок у віці від 10 до 55 років [44, 45].

Спосіб застосування і дози

Первинний курс щеплення складається з трьох доз. Рекомендованою схемою вакцинування є 0, 1, 6 місяців. У разі необхідності внесення змін у схему друга доза може бути призначена між 1 та 2,5 місяцями після першої дози.

Гардасіл (Gardasil) від MSD являє собою ад'ювантну неінфекційну рекомбінантну квадριвалентну вакцину, виготовлену з вірусоподібних часток (ВПЧ) високого ступеня очищення основного капсидного білка (L1) вірусу папіломи людини (ВПЛ) типів 6, 11, 16 та 18. Показання для застосування вакцини базуються на демонстрації ефективності вакцини Гардасил у пацієнтів жіночої статі віком від 16 до 45 років та у пацієнтів чоловічої статі віком від 16

до 26 років, а також на підтвердженні імуногенності вакцини Гардасил у дівчат та хлопчиків віком від 9 до 15 років. Вакцина Гардасил показана до застосування дівчатам та жінкам віком від 9 до 45 років для попередження захворювань, які викликаються ВПЛ 6, 11, 16, 18 типів, у тому числі раку шийки матки, вульви, піхви та раку анального каналу; передракових та диспластичних станів; генітальних кондилом; інфекцій, спричинених вірусом папіломи людини.

Вакцина Гардасил показана для попередження таких захворювань:

- рак шийки матки, вульви, піхви та рак анального каналу, спричинений ВПЛ типів 16 та 18;

- генітальні кондиломи (*Condyloma acuminata*), спричинені ВПЛ типів 6 та 11, та інфекції і наступні передракові або диспластичні стани, спричинені ВПЛ типів 6, 11, 16 та 18;

- цервікальна внутрішньоепітеліальна неоплазія 2 та 3 ступеня (CIN 2/3) та аденокарцинома шийки матки *in situ* (AIS);

- цервікальна внутрішньоепітеліальна неоплазія 1 ступеня (CIN 1);

- внутрішньоепітеліальна неоплазія вульви 2 та 3 ступеня (VIN 2/3);

- внутрішньоепітеліальна неоплазія піхви 2 та 3 ступеня (VaIN 2/3);

- внутрішньоепітеліальна неоплазія вульви 1 ступеня (VIN 1) та внутрішньоепітеліальна неоплазія піхви 1 ступеня (VaIN 1);

- внутрішньоепітеліальна неоплазія анального каналу (AIN) 1, 2 та 3 ступенів.

Вакцина Гардасил також показана дівчатам та жінкам віком від 9 до 26 років для попередження цервікальної внутрішньоепітеліальної неоплазії (CIN), що пов'язана з ВПЛ типів 31, 33, 52 та 58, або аденокарциноми шийки матки *in situ* (AIS).

Вакцина Гардасил показана до застосування хлопчикам та чоловікам віком від 9 до 26 років для попередження захворювань та інфекцій, спричинених ВПЛ типів 6, 11, 16 та 18:

- рак анального каналу, спричинений ВПЛ типів 16 та 18;

- генітальні кондиломи (*Condyloma acuminata*), спричинені ВПЛ типів 6 та 11.

Вакцина також показана для попередження передракових та диспластичних станів, спричинених ВПЛ типів 6, 11, 16 та 18:

- внутрішньоєпітеліальна неоплазія анального каналу (AIN) 1, 2 та 3 ступенів.

Спосіб застосування

Вакцину слід вводити шляхом внутрішньом'язової ін'єкції. Бажаним місцем введення є дельтоподібний м'яз плеча або передньолатеральна ділянка верхньої частини стегна.

Препарат не можна вводити внутрішньовенно. Підшкірний та внутрішньошкірний способи введення препарату не вивчалися; такі методи введення не рекомендовано.

Дозування

Діти віком від 9 до 13 років включно

Гардасил можна застосовувати за схемою із двох доз (по 0,5 мл: 0 та 6 місяців).

Якщо другу дозу вводять раніше, ніж через 6 місяців після першої, то слід обов'язково ввести третю дозу.

Альтернативно, Гардасил можна застосовувати за трьохдозовою схемою (0,5 мл: 0, 2 та 6 місяців). Другу дозу слід вводити принаймні через 1 місяць після першої, а третю — як мінімум через 3 місяці після другої дози. Всі три дози слід ввести протягом 1 року.

Діти віком від 14 років і дорослі

Гардасил слід застосовувати за трьохдозовою схемою (0,5 мл: 0, 2 та 6 місяців). Другу дозу слід вводити принаймні через 1 місяць після першої, а третю — як мінімум через 3 місяці після другої дози. Всі три дози слід ввести протягом 1 року.

Гардасил слід застосовувати відповідно до офіційних рекомендацій.

Особам, які отримали першу дозу вакцини Гардасил, рекомендовано завершити повний курс щеплення вакциною Гардасил.

Необхідність застосування бустерної дози не встановлена [46].

В липні 2023 року в Україні зареєстрована нова вакцина Гардасил®9. Це ад'ювантна неінфекційна дев'ятивалентна рекомбінантна вакцина, приготовлена з високоочищених вірусоподібних частинок (VLPs) основного рекомбінантного капсидного білка (L1) чотирьох типів ВПЛ (6, 11, 16 і 18), що і в ПВД 5 додаткових типів ВПЛ (31, 33, 45, 52, 58). Вакцина Гардасил® 9 показана для активної імунізації осіб віком від 9 років для попередження наступних захворювань, спричинених ВПЛ:

- Передракові стани та рак шийки матки, вульви, піхви та анального каналу, спричинені типами ВПЛ, які входять до складу вакцини.
- Генітальні кондиломи (*Condyloma acuminata*), спричинені певними типами ВПЛ.

Спосіб застосування та дози

Дозування

Особи віком від 9 до 14 років включно на момент першої ін'єкції.

Гардасил® 9 можна застосовувати за схемою із двох доз (0, 6–12 місяців). Другу дозу слід вводити у період від 5 до 13 місяців після першої дози. Якщо другу дозу вакцини вводять раніше, ніж через 5 місяців після першої дози, то завжди слід ввести третю дозу.

Гардасил® 9 можна застосовувати за трьохдозовою схемою (0, 2, 6 місяців). Другу дозу слід вводити не раніше, ніж через один місяць після першої дози, а третю дозу — не раніше, ніж через 3 місяці після другої дози. Всі три дози слід ввести протягом 1 року.

Особи віком 15 років і старше на момент першої ін'єкції

Гардасил® 9 слід застосовувати за трьохдозовою схемою (0, 2, 6 місяців).

Другу дозу слід вводити не раніше, ніж через один місяць після першої дози, а третю дозу - не раніше, ніж через 3 місяці після другої дози. Всі три дози слід ввести протягом 1 року. Застосування вакцини Гардасил® 9 повинно здійснюватися відповідно до офіційних рекомендацій.

Особам, які отримали першу дозу вакцини Гардасил® 9, рекомендовано

завершити повний курс щеплення вакциною Гардасил® 9 (див. розділ «Особливості застосування»). Необхідність застосування бустерної дози не встановлена.

Дослідження із застосуванням змішаної схеми (взаємозамінності) вакцин проти ВПЛ для Гардасил® 9 не проводилися.

Особи, які раніше були вакциновані за трьохдозовою схемою квадривалентною вакциною проти ВПЛ типів 6, 11, 16 та 18 (Гардасил), далі — вакцина qHPV, можуть отримати 3 дози вакцини Гардасил® 9. Вакцина qHPV в деяких країнах також відома під назвою Сілгард.

Спосіб застосування

Вакцину слід вводити шляхом внутрішньом'язової ін'єкції. Бажаним місцем введення є дельтовидний м'яз плеча або передньолатеральна ділянка верхньої частини стегна [47].

5.2. Інформація для жінок

В основних міжнародних посібниках та вітчизняних роботах [48] рекомендується доводити до жінок інформацію наступного змісту:

- Найбільш надійним способом попередити зараження ВПЛ є утримання від сексуальних контактів з іншим індивідом, що є практично неможливим.

- Для тих, хто має статеві контакти, основний шлях профілактики полягає в підтримці моногамних тривалих відносин з постійним партнером і цілеспрямовані спроби переконати партнера обмежити свої статеві контакти.

- При відсутності постійного статевого партнера зниження ризику інфікування можливе при зменшенні їх кількості. Нетрадиційні статеві контакти також ведуть до передачі вірусу.

- Хоч немає переконливих даних про те, що бар'єрні методи попереджують інфікування ВПЛ, однак їх регулярне використання попереджає ЗПСШ, які (в першу чергу хламідіоз, гонорея, ВПГ 2 типу, ЦМВ) викликають порушення мікроценозу піхви і сприяють активності ПВІ і погіршують перебіг хвороби.

●Вакцинація, регулярне обстеження у гінеколога, своєчасне виявлення і лікування екзофітних кондилом, субклінічних форм ПВІ, цервікальних неоплазій сприяє зниженню захворюваності вірусною інфекцією і раком шийки матки.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Ludicke E., Stalberg A., Vassilikos P. et al. High and intermediate risk human papillomavirus infection in sexually active adolescent females // *Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2001. Vol. 14. N4. P. 171-174.
2. Morse S.A., Kellogg R.B., Perry S. Detecting biothreat agents: The laboratory response network. *ASM News.* 2003;69:433–437.
3. IARS Working Group. Human papillomaviruses. IARS Monographs on the evaluation of cancerogenic risk to humans, vol.64. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1995.
4. Caroline L. P. Mantinga, Peggy J. de Vos van Steenwijk, Ruud L. M. Bekkers and Edith M. G. van Esch. Importance of the Immune Microenvironment in the Spontaneous Regression of Cervical Squamous Intraepithelial Lesions (cSIL) and Implications for Immunotherapy. *J. Clin. Med.*, 2022, V 11, N 1432 <https://www.mdpi.com/2077-0383/11/5/1432>
5. Bosch F.X., Lorincz A., Munoz N. et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer // *J. Clin. Pathol.* – 2002; 55: 244-265.
6. Spurgeon ME, Lambert PF. Human Papillomavirus and the Stroma: Bidirectional Crosstalk during the Virus Life Cycle and Carcinogenesis. *Viruses.* 2017; 9(8):219. <https://doi.org/10.3390/v9080219>
7. Ana Cristina Macêdo Barcelos, Márcia Antoniazi Michelin, Sheila Jorge Adad, Eddie Fernando Candido Murta, "Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance: Bethesda Classification and Association with Human Papillomavirus", *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, vol. 2011, Article ID 904674, 9 pages, 2011. <https://doi.org/10.1155/2011/904674>
8. Iglesias, M., Yen, K., Gaiotti, D. et al. Human papillomavirus type 16 E7 protein sensitizes cervical keratinocytes to apoptosis and release of interleukin-1 α . *Oncogene* 17, 1195–1205 (1998). <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1202054>
9. Lazo, P. The molecular genetics of cervical carcinoma. *Br J Cancer* 80, 2008–2018 (1999). <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6690635>
10. Kaelin EA, Skidmore PT, Łaniewski P, Holland LA, Chase DM, Herbst-Kralovetz MM, Lim ES, 2022. Cervicovaginal DNA Virome Alterations Are Associated with Genital Inflammation and Microbiota Composition. *mSystems* 7:e00064-22. <https://doi.org/10.1128/msystems.00064-22>
11. Long, T., Long, L., Chen, Y. et al. Severe cervical inflammation and high-grade squamous intraepithelial lesions: a cross-sectional study. *Arch Gynecol Obstet*

- 303, 547–556 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05804-y>
12. Parida, Sheetal; Mandal, Mahitosh. Inflammation induced by human papillomavirus in cervical cancer and its implication in prevention. *European Journal of Cancer Prevention* 23(5):p 432-448, September 2014. | DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000023
 13. Łaniewski, P., Cui, H., Roe, D.J. et al. Features of the cervicovaginal microenvironment drive cancer biomarker signatures in patients across cervical carcinogenesis. *Sci Rep* 9, 7333 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43849-5>
 14. Łaniewski, P., Barnes, D., Goulder, A. et al. Linking cervicovaginal immune signatures, HPV and microbiota composition in cervical carcinogenesis in non-Hispanic and Hispanic women. *Sci Rep* 8, 7593 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-25879-7>
 15. Gardella B, Pasquali MF, La Verde M, Cianci S, Torella M, Dominoni M. The Complex Interplay between Vaginal Microbiota, HPV Infection, and Immunological Microenvironment in Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Literature Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23(13):7174. <https://doi.org/10.3390/ijms23137174>
 16. Magnus Evander, Karin Edlund, Åke Gustafsson, Monica Jonsson, Roger Karlsson, Eva Rylander, Goran Wadell, Human Papillomavirus Infection Is Transient in Young Women: A Population Based Cohort Study, *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 171, Issue 4, April 1995, Pages 1026–1030, <https://doi.org/10.1093/infdis/171.4.1026>
 17. Mandelblatt JS, Lawrence WF, Womack SM, et al. Benefits and Costs of Using HPV Testing to Screen for Cervical Cancer. *JAMA*. 2002;287(18):2372–2381. doi:10.1001/jama.287.18.2372
 18. Franco E.L., Rohan T.E., Villa L.L. Epidemiologic evidence and human papillomavirus infection as a necessary cause of cervical cancer // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1999; 91: 506-511.
 19. Walboomers J.M., Jacobs M.V., Manos M.M. et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide // *J. Pathol.* – 1999; 189: 12-19.
 20. Christine Salibay, Zhengshan Chen, Brian Ma, Hui Pan, Maya Hijazi, Wafaa Elatre, Ira Shulman, Sue E. Martin, Tiannan Wang. High-risk HPV testing improves accuracy in detection of CIN2+ lesions in ASC-H postmenopausal women? An academic hospital experiences. *Journal of the American Society of Cytopathology*.

January–February

2023.<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2213294522002447?via%3Dihub>

21. Munoz N., Bocsh F.X., Diaz M. et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective // *Int J Cancer* 2004; 111; 278-285.
22. Ferlay J., Bray F., Pisani P., Parkin D.M. GLOBOCAN 2002: cancer incidence, mortality and prevalence world-wide IARS CancerBase No.5, version 2.0. Lyon: IARS Press; 2004.
23. Pisani P., Parkin D.M., Bray F. Estimates of worldwide mortality from 25 cancers // *Int. J. Cancer.* – 1999;83:18-29.
24. Каминский В.В. В Украине зарегистрирована вакцина против папилломавируса человека. Новая эра в профилактике рака шейки матки // *Здоров'я України* – 2007. - №22 (179) – С. 36-37.
25. Наказ МОЗ України 02.04.2014 № 236 «Уніфікований клінічний протокол з первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Дисплазія шийки матки. Рак шийки матки».
26. Волошина Н.Н. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии (диагностика, лечение, профилактика) – Метод. рекомендации – Запорожье – 2007. – 36с.
27. Nanda K., McCrory D.C., Myers E.R., et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic; abnormalities: a systematic review // *Ann. Intern. Med.* – 2000; 132; 810-819.
28. Franco E.L., Duarte-Franco E., Ferenczy A. Cervical cancer: epidemiology, prevention, and role of human papillomavirus infection // *Can. Med. Assoc. J.* – 2001; 164: 1017-1025.
29. Monson J. HPV infections and cervical cancer prevention. Priorities and new directions. Highlights of EUROGIN 2004 International Expert Meeting, Nice, France, October 21–23, 2004 <https://www.eurogin.com/content/dam/Informa/eurogin/previous/roadmaps/eurogin-roadmap2004.pdf>
30. Handley, J. and Dinsmore, W. (1994), Treatment of anogenital warts. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 3: 251-265. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.1994.tb00361.x>
31. Atlas of Sexually transmitted Diseases, Ed. By Stephen A. Morse et al., Mosby, 2003, pp. 261 — 278.
32. Краевский НА, Смолжанников АВ, Саркисов ДС Патологическая диагностика опухолей человека М:Медицина 1982 512

33. Moscicki, Anna-Barbara MD; Flowers, Lisa MD; Huchko, Megan J. MD, MPH; Long, Margaret E. MD; MacLaughlin, Kathy L. MD; Murphy, Jeanne PhD; Spiryda, Lisa Beth MD, MPH; Gold, Michael A. MD. Guidelines for Cervical Cancer Screening in Immunosuppressed Women Without HIV Infection. *Journal of Lower Genital Tract Disease* 23(2):p 87-101, April 2019. | DOI: 10.1097/LGT.0000000000000468
34. Kim SC, Glynn RJ, Giovannucci E, et al Risk of high-grade cervical dysplasia and cervical cancer in women with systemic inflammatory diseases: a population-based cohort study *Annals of the Rheumatic Diseases* 2015;74:1360-1367.
35. Akiko Kobayashi, Ruth M. Greenblatt, Kathryn Anastos, Howard Minkoff, Leslie S. Massad, Mary Young, Alexandra M. Levine, Teresa M. Darragh, Vivian Weinberg, Karen K. Smith-McCune; Functional Attributes of Mucosal Immunity in Cervical Intraepithelial Neoplasia and Effects of HIV Infection. *Cancer Res* 15 September 2004; 64 (18): 6766–6774. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-1091>
36. Kian Behbakht, Jennifer Friedman, Ira Heimler, Alla Aroutcheva, Jose Simoes, Sebastian Faro, "Role of the Vaginal Microbiological Ecosystem and Cytokine Profile in the Promotion of Cervical Dysplasia: A Case–Control Study", *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, vol. 10, Article ID 658314, 6 pages, 2002. <https://doi.org/10.1155/S1064744902000200>
37. Запорожан В. М., Камінський В. В., Свинцицький В. С. та ін. Національний консенсус щодо ведення пацієнок з цервікальними інтраепітеліальними неоплазіями, зумовленими папіломавірусною інфекцією. *Здоров'я жінки*. - 2017, №7 (123) - С. 16-24.
38. Bauer H. *Color atlas of colposcopy*. Geotar. 2004. 288 p.
39. 2011 Colposcopic Terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. Bornstein J et al *Obstet Gynecol* 2012 Jul;120(1):166-72.
40. Н. Лигирда. *Практична кольпоскопія*. - Дніпро: Середняк Т.К., 2017. - 200 с.
41. Yang, A., Farmer, E., Wu, T.C. et al. Perspectives for therapeutic HPV vaccine development. *J Biomed Sci* 23, 75 (2016). <https://doi.org/10.1186/s12929-016-0293-9>
42. Франко Э.Л., Харпер Д.М. Вакцинация против вируса папилломы человека: новый подход в борьбе против рака // *Здоров'я України* – 2007. - №19 (176) – С. 20-21.
43. Paavonen J., Jenkins D., Bosch X. et al. Efficacy of a human papillomavirus

- (HPV)-16/18 L1 virus-like particle (VLP) AS04 vaccine : a phase III randomized, controlled trial in young women // The Lancet 2007; 369:2161-2170.
44. Rombo L., Dubin G. Long-term safety and immunogenicity of a cervical cancer candidate vaccine in 10-14-year-old adolescent girls. Presented at the European Society of Paediatric Infectious Diseases (ESPID) annual meeting on 2-5. May 2007.
45. Schwarz T., Dubin G., et al. Human Papillomavirus (HPV) 16/18 L1 AS04 Virus-Like Particle (VLP) Cervical Cancer Vaccine is Immunogenic and Well-Tolerated 18 Months After Vaccination in Women up to Age 55 Years. Presented at ASCO Annual Clinical Meeting, 1-5. June 2007.
46. <https://compendium.com.ua/dec/264380/>
47. <https://compendium.com.ua/dec/569382/>
48. Гойда Н.Г., Жилка Н.Я., Слабкий Г.О., Воробйова Л.І. Організація проведення скринінгу шийки матки в Україні. Метод. рекомендації – Київ - 2007. – 22с.

Навчальний посібник

Хаща Іван Іванович
Корчинська Оксана Олександрівна

**СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ І
ПРОФІЛАКТИКИ ПАТОЛОГІЧНИХ СТАНІВ ЖІНОЧИХ ГЕНІТАЛІЙ,
АСОЦІЙОВАНИХ З ВІРУСОМ ПАПІЛОМИ ЛЮДИНИ**

для самостійної підготовки до практичних занять з гінекології

*студентів V-VI курсів рівня вищої освіти **магістр***

*галузі знань **22 «Охорона здоров'я» спеціальності***

222 «Медицина» освітньої програми «Лікувальна справа»

Підписано до друку 17.04.2024 р. Формат 60x90/16.
Папір офсет. Друк цифр. Ум. друк. арк. 6. Наклад 100 прим.
Віддруковано з готового оригінал-макета
ФОП Роман О. І. м. Ужгород, пл. Ш. Петефі, 34/1
Тел.: 0509771656